

# Zalecenia ESH/ESC 2013 dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym

## Próba komentarza na temat zmian i różnic w porównaniu z zaleceniami PTNT 2011

### 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension Attempt of commentary on changes and differences in comparison with PTNT 2011 guidelines

Andrzej Tykarski, Krystyna Widecka, Krzysztof J. Filipiak

Zalecenia *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC)* dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego mają ogromne znaczenie dla środowiska lekarskiego na świecie. Każde kolejne wydanie tych wytycznych szybko osiąga wysoką pozycję wśród najczęściej cytowanych medycznych publikacji naukowych na świecie. Należy przypuszczać, że tak duże oddziaływanie będzie także udziałem zaleceń ESH/ESC z 2013 roku.

*European Society of Hypertension*, mając na względzie jak najszersze dotarcie z zaleceniami do lekarzy, zaleca towarzystwom krajowym dokonanie oficjalnego tłumaczenia tego dokumentu. Realizacją tego celu była publikacja zaleceń ESH/ESC 2013 dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego w języku polskim w oficjalnym piśmie Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) „Nadciśnieniu Tętniczym” (2013; 2: 69–168) oraz jako suplement „Kardiologii Polskiej”.

Zalecenia ESH/ESC 2013 zawierają wiele istotnych zmian w porównaniu z poprzednimi z 2007 roku. Jednak większość z tych zmian nie jest zaskoczeniem, ponieważ w między czasie ESH wydało dokument „Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document 2009” wprowadzający te zmiany. Stąd zalecenia ESH/ESC 2013 nieco rozczarowują brakiem nowości i pewnym konserwatywnym podejściem do leczenia nadciśnienia tętniczego w porównaniu z wieloma dokumentami krajowymi, na przykład brytyjskimi czy polskimi. Wytyczne ESH/ESC 2013, podobnie jak poprzednie

z 2007 roku, mają jeszcze jeden istotny mankament — są bardzo obszerne. Ich objętość zarówno w oryginale, jak i w polskiej wersji językowej przekracza 100 stron, co sprawia, że są one, co prawda, znakomitym podsumowaniem aktualnego stanu wiedzy na temat terapii hipotensyjnej dla hipertensjologów, natomiast ich wartość praktyczna dla lekarzy zajmujących się na co dzień pacjentem z nadciśnieniem tętniczym jest problematyczna. Dlatego tekst zaleceń ESH/ESC 2013 zamieszczony tu celem komentarza skróciliśmy do około 1/3, zachowując przede wszystkim zagadnienia dotyczące strategii leczenia nadciśnienia tętniczego oraz te, które znacznie różnią się od zaleceń PTNT 2011. Tekst zaleceń wydrukowano czcionką zwykłą, a komentarz boldem.

Wydanie zaleceń ESH/ESC 2013 stwarza ciekawą sytuację dotyczącą ewentualnego wydania nowych wytycznych PTNT. Na ogół polskie zalecenia ukazywały się 1–2 lata po dokumencie europejskim. Jednak większość zmian, które przynoszą zalecenia ESH/ESC 2013 została już ujęta w zaleceniach PTNT 2011 na skutek dokumentu ESH z 2009 roku, a pewne elementy odmiennego podejścia do strategii leczenia hipotensyjnego w zaleceniach PTNT 2011 zostały wprowadzone świadomie, jako wyraz poglądów prezentowanych przez polskie środowisko hipertensjologiczne. To kolejny powód wydania poniższych komentarzy, które skupiają się na porównaniu zaleceń ESH/ESC 2013 z PTNT 2011. Komentarze te nie mają jednak charakteru oficjalnego stanowiska PTNT, a są jedynie wyrażeniem prywatnych opinii autorów.

## 1. Wprowadzenie

### 1.1. Zasady

Wytyczne dotyczące nadciśnienia tętniczego opublikowane w 2013 r. przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) są kolejnymi po zaleceniach wydanych wcześniej wspólnie przez oba towarzystwa w 2003 i 2007 r. [1, 2]. Uznano, że po 6 latach od opublikowania poprzedniego dokumentu nadszedł czas na jego nową wersję, ponieważ w tym czasie przeprowadzono ważne badania i opublikowano wiele nowych wyników dotyczących zarówno rozpoznawania nadciśnienia, jak i leczenia osób z podwyższonym ciśnieniem tętniczym (BP), co spowodowało, że konieczne stało się udoskonalenie, zmodyfikowanie i rozszerzenie wcześniejszych zaleceń.

Wytyczne ESH/ESC z 2013 r. pozostają zgodne z pewnymi podstawowymi zasadami, które były inspiracją do opracowania wytycznych w 2003 i 2007 r., a mianowicie: 1) opieraniem zaleceń na właściwie przeprowadzonych badaniach zidentyfikowanych podczas wyczerpującego przeglądu piśmiennictwa; 2) priorytetowym traktowaniem danych z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych (RCT) i ich metaanaliz, ale nieodrzucając również, zwłaszcza w odniesieniu do aspektów diagnostycznych, wyników badań obserwacyjnych i innych badań o odpowiednim statusie naukowym; oraz 3) stopniowaniem poziomu dowodów naukowych i siły zaleceń dotyczących głównych zagadnień diagnostycznych, podobnie jak w europejskich wytycznych

dotyczących innych chorób, zgodnie z zaleceniami ESC (tab. 1, 2). Mimo że nie zrobiono tego w wytycznych z 2003 i 2007 r., podawanie klasy zaleceń i poziomu wiarygodności danych uważa się obecnie za ważne, aby czytelnicy mieli do dyspozycji wystandaryzowane podejście umożliwiające porównywanie stanu wiedzy w różnych dziedzinach medycyny. Uznano również, że można w ten sposób bardziej efektywnie zwrócić uwagę lekarzy na zalecenia, które są oparte na opinii ekspertów, a nie dowodach z badań naukowych. Takie sytuacje są nierzadkie w medycynie, ponieważ w znacznej części przypadków codziennej praktyki medycznej nie ma dobrych dowodów z badań naukowych, a więc zalecenia muszą wynikać ze zdrowego rozsądku i osobistego doświadczenia klinicznego, a obie te podstawy decyzyjne mogą być zawodne. Kiedy jednak zwraca się odpowiednią uwagę na to, które zalecenia są oparte na opinii ekspertów, pozwala to uniknąć postrzegania wytycznych jako nakazowych, a także sprzyja prowadzeniu badań naukowych dotyczących tych kwestii, w których przeważa opinia ekspertów, natomiast brakuje dowodów. Czwartą zasadą, na której oparto wytyczne, zgodną z ich celami edukacyjnymi, jest zamieszczenie dużej liczby tabel i zestawów związanych zaleceń, które mogą być łatwo i szybko dostępnym źródłem informacji dla lekarzy w ich codziennej praktyce.

**Autorzy wytycznych zdecydowali się po raz pierwszy na wprowadzenie poziomu dowodów naukowych i klasy zaleceń dotyczących poszczególnych zagadnień diagnostyki i terapii nadciśnienia tętniczego. Jest oczywiste, że wytyczne powinny być oparte**

Tabela 1. Klasy zaleceń

Klasa	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

Tabela 2. Poziom wiarygodności danych

Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

na *evidence based medicine (EBM)*. Jednak w niektórych aspektach nie jest to możliwe ze względu na brak odpowiednich badań i w takich wypadkach wskazówki co do decyzji lekarskich opierają się na opinii ekspertów. Wprowadzenie pewnej stygmatyzacji konkretnych zaleceń jest naszym zdaniem dyskusyjne, ponieważ powoduje osłabienie przekazu dotyczącego niektórych z nich (np. rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej czy stosowanie leków złożonych). Te istotne z punktu widzenia podniesienia populacyjnej skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego i tak z trudem przebijają się do świadomości lekarzy. Wydaje się, że zwrócenie uwagi w tekście zaleceń czy konkretne wskazówki opierają się na badaniach EBM, czy na opinii ekspertów byłoby wystarczające. Zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego skierowane są, ze względu na rozpowszechnienie tej choroby, przede wszystkim do lekarzy rodzinnych i internistów i jednoznaczny przekaz w tabelach podsumowujących poszczególne zagadnienia jest istotną wartością takich zaleceń.

## 1.2. Nowe aspekty

Ze względu na nowe dowody dotyczące kilku aspektów diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego niniejsze wytyczne różnią się pod wieloma względami od wcześniejszych [2]. Poniżej wymieniono niektóre spośród najważniejszych różnic i zagadnień, których dotyczą te odmienności:

1. Dane epidemiologiczne dotyczące nadciśnienia tętniczego i kontroli BP w Europie.
2. Wzmocnienie prognostycznej wartości domowych pomiarów ciśnienia tętniczego (HBPM) oraz roli tej metody w rozpoznawaniu i leczeniu nadciśnienia obok ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM).
3. Nowe dane na temat prognostycznego znaczenia BP w nocy, nadciśnienia białego fartucha i nadciśnienia zamaskowanego.
4. Ponowne nacisku na integrację pomiarów BP z oceną czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, bezobjawowych powikłań narządowych i jawnych klinicznie powikłań w celu oceny łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego.
5. Nowe dane na temat prognostycznego znaczenia bezobjawowych powikłań narządowych, w tym dotyczących serca, naczyń krwionośnych, nerek, oczu i mózgu.
6. Ponowne rozważenie ryzyka związanego z nadwagą i docelowego wskaźnika masy ciała (BMI) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.
7. Nadciśnienie u osób młodych.
8. Rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego: większe oparcie kryteriów na dowodach z badań na-

- ukowych i niezalecanie farmakoterapii u osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym.
9. Docelowe BP podczas leczenia: większe oparcie kryteriów na dowodach z badań naukowych i zuniifikowana docelowa wartość skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) < 140 mm Hg u pacjentów z zarówno większym, jak i mniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym.
10. Liberalne podejście do początkowej monoterapii bez jakiegokolwiek ogólnego szeregowania leków wg preferencji wyboru.
11. Uaktualniony schemat priorytetowych połączeń 2 leków.
12. Nowe algorytmy terapeutyczne dotyczące osiągnięcia docelowej wartości BP.
13. Rozszerzona część dotycząca strategii terapeutycznych w sytuacjach szczególnych.
14. Zmodyfikowane zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku.
15. Farmakoterapia u pacjentów w wieku 80 lat i starszych.
16. Zwrócenie szczególnej uwagi na nadciśnienie oporne i nowe metody leczenia.
17. Zwiększenie uwagi na leczenie zależne od powikłań narządowych.
18. Nowe podejście do przewlekłego leczenia choroby nadciśnieniowej.

**Autorzy wytycznych wymienili aż 18 istotnych różnic w stosunku do poprzedniej wersji dokumentu. Jak wspomnieliśmy na wstępie, większość z nich została już ujęta w polskich zaleceniach PTNT 2011 i jest zgodna z „Reappraisal” ESH z 2009 roku, a kwestia niektórych zagadnień w zaleceniach PTNT 2011 została rozwiązana, w naszej opinii, bardziej nowocześnie.**

## 2. Aspekty epidemiologiczne

### 2.1. Zależność między ciśnieniem tętniczym a uszkodzeniem układu sercowo-naczyniowego i nerek

Zależność między wartościami BP a chorobowością i umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych i nerkowych oceniano w wielu badaniach obserwacyjnych [3]. Ich wyniki, omówione szczegółowo w wytycznych ESH/ESC z 2003 i 2007 r. [1, 2], można podsumować następująco:

1. Ciśnienie tętnicze mierzone w gabinecie lekarskim lub w przychodni (w warunkach klinicznych) wykazuje niezależny ciągły związek

z występowaniem kilku rodzajów incydentów sercowo-naczyniowych [udar mózgu, zawał serca, nagły zgon i choroba tętnic obwodowych (PAD)], a także ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) [3–5]. Dotyczy to całego zakresu wieku pacjentów i wszystkich grup etnicznych [6, 7].

- Związek występowania tych incydentów z BP obserwuje się w zakresie od wysokich wartości ciśnienia do wartości relatywnie małych, rzędu 110–115 mm Hg dla SBP oraz 70–75 mm Hg dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP). Wydaje się, że u osób w wieku > 50 lat SBP jest lepszym wskaźnikiem predykcyjnym incydentów niż DBP [8, 9]. Ponadto stwierdzono, że u osób w podeszłym wieku dodatkową wartość prognostyczną może mieć ciśnienie tętna, czyli różnica między SBP a DBP [10]. Wskazuje na to również szczególnie duże ryzyko sercowo-naczyniowe obserwowane u osób ze zwiększonym SBP, ale prawidłowym lub niskim DBP [izolowane nadciśnienie skurczowe (ISH)] [11].
- Ciągły związek z występowaniem incydentów obserwuje się również dla wartości BP mierzonych poza gabinetem lekarskim, np. z wykorzystaniem ABPM i HBPM (patrz część 3.1.2).
- Zależność między BP a chorobowością i umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych jest modyfikowana przez współlistnienie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Metaboliczne czynniki ryzyka występują częściej u tych osób, u których BP jest wysokie, niż u tych pacjentów, u których BP jest niskie [12, 13].

## 2.2. Definicja i klasyfikacja nadciśnienia tętniczego

Ciągła zależność między wartością BP a incydentami sercowo-naczyniowymi i nerkowymi utrudnia rozróżnienie między prawidłowym BP (normotonią) a nadciśnieniem, które byłoby oparte na jakiejś pojedynczej progowej wartości BP definiującej nadciśnienie. Takie rozróżnienie jest dodatkowo utrudnione tym, że w populacji ogólnej SBP i DBP charakteryzują się rozkładem jednomodalnym [14]. W praktyce jednak do rozpoznawania nadciśnienia powszechnie wykorzystuje się progowe wartości BP, zarówno w celu uproszczenia postępowania diagnostycznego, jak i ułatwienia decyzji dotyczących leczenia. Zalecana klasyfikacja nie uległa zmianie w porównaniu z wytycznymi ESH/ESC z 2003 i 2007 r. (tab. 3). Nadciśnienie tętnicze definiuje się jako SBP  $\geq$  140 mm Hg i/lub DBP  $\geq$  90 mm Hg na podstawie dowodów z RCT — u pacjentów z takimi wartościami BP obniżenie ciśnienia spowodowane terapią

**Tabela 3.** Definicje i klasyfikacja ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych (w warunkach klinicznych; mm Hg)<sup>a</sup>

Kategoria	SBP		DBP
Ciśnienie optymalne	< 120	i	< 80
Ciśnienie prawidłowe	120–129	i/lub	80–84
Ciśnienie wysokie prawidłowe	130–139	i/lub	85–89
Nadciśnienie 1. stopnia	140–159	i/lub	90–99
Nadciśnienie 2. stopnia	160–179	i/lub	100–109
Nadciśnienie 3. stopnia	$\geq$ 180	i/lub	$\geq$ 110
Izolowane nadciśnienie skurczowe	$\geq$ 140	i	< 90

<sup>a</sup>Kategoria ciśnienia tętniczego jest definiowana przez wyższe ciśnienie skurczowe (SBP) lub rozkurczowe (DBP). Izolowane nadciśnienie skurczowe należy dzielić na stopnie 1., 2. i 3., zgodnie z podanymi kategoriami ciśnienia skurczowego

przynosi korzyści (patrz części 4.1 i 4.2). Tę samą klasyfikację wykorzystuje się u młodych osób dorosłych oraz osób w średnim i podeszłym wieku, natomiast inne kryteria, oparte na centylach, przyjęto u dzieci i nastolatków, w przypadku których nie ma danych z klinicznych badań interwencyjnych. Szczegółowe informacje na temat klasyfikacji BP u chłopców i dziewcząt w zależności od wieku i wzrostu można znaleźć w raporcie ESH dotyczącym rozpoznawania, oceny i leczenia podwyższonego BP u dzieci i młodzieży [15].

**Autorzy zaleceń utrzymali dotychczasową klasyfikację nadciśnienia tętniczego na podstawie wysokości ciśnienia tętniczego. To rozsądna decyzja.**

**Istniała pokusa by do klasyfikacji włączyć dodatkowo ciśnienie tętna, ponieważ ten parametr posiada największą wartość predykcyjną ryzyka sercowo-naczyniowego. Taka próba wymagałaby jednak całkowitego zróżnicowania klasyfikacji nadciśnienia skurczowo-rozkurczowego i izolowanego nadciśnienia skurczowego, co nadmiernie skomplikowałoby klasyfikację. Słusznie zalecono traktować ciśnienie tętna jako dodatkowy czynnik ryzyka w przypadku izolowanego nadciśnienia skurczowego z wartością graniczną 60 mm Hg.**

**Za wcześniej także na próby klasyfikowania nadciśnienia na podstawie wartości uzyskanych w 24-godzinnym ABPM, ze względu na ciągle zbyt małą dostępność tej metody badania oraz brak dostatecznej liczby badań epidemiologicznych opisujących zależność między różnymi zakresami wartości ciśnienia w ABPM a ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ponieważ normy ciśnienia tętniczego w 24-godzinnym ABPM są już dobrze zdefiniowane,**

ta metoda pomiaru ciśnienia coraz częściej służy, obok innych wskazań, rozpoznaniu nadciśnienia w wątpliwych przypadkach, a nie jego klasyfikowaniu.

Interesujące jest, czy w zapowiadanych od kilku lat ósmym zaleceniach amerykańskich *Joint National Committee (JNC-8)* nastąpi powrót do tej klasyfikacji. Z perspektywy 9 lat widać, że połączenie w klasyfikacji JNC-7 dwóch grup — „ciśnienie prawidłowe” i „ciśnienie wysokie prawidłowe” — do jednej grupy określanej mianem „stan przednadciśnieniowy” nie było trafną decyzją. Brakuje dowodów, czy osoby z tej grupy odnosiły korzyści z terapii hipotensyjnej nawet przy bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym. Również próby opóźnienia rozwoju nadciśnienia za pomocą leków hipotensyjnych u osób ze „stanem przednadciśnieniowym” nie dały dostatecznie dobrych rezultatów, jak to wykazano w badaniu TROPHY.

### 2.3. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego

Istnieją ograniczone dane na temat częstości występowania nadciśnienia i trendów czasowych dotyczących wartości BP w różnych krajach europejskich [16]. Wydaje się, że łączna częstość występowania nadciśnienia w populacji ogólnej wynosi ok. 30–45%, ale zwiększa się ona znacznie wraz z wiekiem. Występują również zauważalne różnice średnich wartości BP między krajami, natomiast w ciągu ostatniej dekady nie zaobserwowano żadnych systematycznych trendów w zakresie zmian BP w czasie [17–37].

Ze względu na trudności z uzyskaniem dających się porównywać wyników w różnych krajach oraz w miarę upływu czasu zaproponowano, aby wykorzystywać zastępcze wskaźniki występowania nadciśnienia tętniczego [38]. Szczególnie przydatna jest tu umieralność z powodu udaru mózgu, ponieważ nadciśnienie tętnicze jest zdecydowanie najważniejszą przyczyną udarów. Stwierdzono ścisłą zależność między częstością występowania nadciśnienia tętniczego a umieralnością z powodu udaru mózgu [39]. Zapadalność na udar mózgu i trendy dotyczące umieralności z powodu udaru mózgu w Europie przeanalizowano, wykorzystując statystyki Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). W krajach zachodniej Europy obserwuje się tendencję spadkową, w przeciwieństwie do krajów wschodniej Europy, w których wykazano wyraźny wzrost umieralności z powodu udaru mózgu [40].

**Warto dodać, że w najnowszej edycji referencyjnego, ogólnopolskiego badania NATPOL częstość nadciśnienia tętniczego w Polsce wzrosła w ciągu 9 lat z 30 do 32%, co oznacza, że choruje na nie**

**około 9,5 mln dorosłych Polaków. Do tej liczby należy dodać około 1 mln pacjentów w wieku powyżej 80 lat, ponieważ ta grupa wiekowa nie została uwzględniona w badaniu NATPOL, ale objęło ją badanie POLSENIORS.**

#### 2.4.1. Ocena łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego

Oszacowanie łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego jest łatwe w niektórych podgrupach pacjentów, takich jak osoby z uprzednio rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (CVD), cukrzycą, CHD lub pojedynczymi czynnikami ryzyka o znacznym nasileniu. U tych chorych łączne ryzyko sercowo-naczyniowe jest duże lub bardzo duże, co wymaga podjęcia intensywnych środków zmniejszających ryzyko. Wielu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie należy jednak do żadnej z powyższych kategorii i identyfikacja osób z grupy małego, umiarkowanego, dużego lub bardzo dużego ryzyka wymaga zastosowania modeli służących do szacowania łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego, aby można było odpowiednio dopasować postępowanie terapeutyczne.

Opracowano kilka skomputeryzowanych modeli umożliwiających szacowanie łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego [41–48]. Ich wartość i ograniczenia były tematem niedawno opublikowanego przeglądu [49]. Model *Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)* opracowano na podstawie dużych europejskich badań kohortowych. Pozwala on na oszacowanie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (nie tylko z powodu CHD) w ciągu 10 lat na podstawie wieku, płci, nawyków dotyczących palenia tytoniu, stężenia cholesterolu całkowitego oraz wartości SBP [43]. Model SCORE umożliwia kalibrację tablic ryzyka dla poszczególnych krajów, co zostało przeprowadzone w wielu krajach europejskich. Na poziomie międzynarodowym opracowano 2 zestawy tablic ryzyka: jeden dla krajów dużego ryzyka, a drugi dla krajów małego ryzyka. Elektroniczną, interaktywną wersję modelu SCORE, znaną pod nazwą *HeartScore* (dostępna na stronie internetowej [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)) zmodyfikowano w taki sposób, aby umożliwiać również uwzględnienie wpływu stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL) na łączne ryzyko sercowo-naczyniowe.

Tablice ryzyka i ich elektroniczne wersje mogą ułatwiać ocenę ryzyka i leczenie czynników ryzyka, ale muszą być interpretowane z uwzględnieniem wiedzy i doświadczenia lekarza, zwłaszcza w odniesieniu do lokalnych warunków. Ponadto informacja, że ocena łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego wiąże się z poprawą klinicznych wyników leczenia w porównaniu z innymi strategiami postępowania, nie została odpowiednio zweryfikowana.

Inne czynniki ryzyka, bezobjawowe powikłania narządowe lub choroby	Ciśnienie tętnicze [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe (SBP 130–139 lub DBP 85–89)	Nadciśnienie 1. stopnia (SBP 140–159 lub DBP 90–99)	Nadciśnienie 2. stopnia (SBP 160–179 lub DBP 100–109)	Nadciśnienie 3. stopnia (SBP $\geq$ 180 lub DBP $\geq$ 110)
Bez innych czynników ryzyka		Małe ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Duże ryzyko
1–2 czynniki ryzyka	Małe ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Ryzyko umiarkowane do dużego	Duże ryzyko
$\geq$ 3 czynniki ryzyka	Ryzyko małe do umiarkowanego	Ryzyko umiarkowane do dużego	Duże ryzyko	Duże ryzyko
Powikłania narządowe, CKD 3. stopnia lub cukrzyca	Ryzyko umiarkowane do dużego	Duże ryzyko	Duże ryzyko	Ryzyko duże do bardzo dużego
Objawowa CVD, CKD $\geq$ 4. stopnia lub cukrzyca z powikłaniami narządowymi/czynnikami ryzyka	Ryzyko bardzo duże	Ryzyko bardzo duże	Ryzyko bardzo duże	Ryzyko bardzo duże

**Rycina 1.** Stratyfikacja łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego z podziałem na kategorie małego, umiarkowanego, dużego i bardzo dużego ryzyka w zależności od ciśnienia skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) oraz występowania czynników ryzyka, bezobjawowych powikłań narządowych, cukrzycy, przewlekłej choroby nerek (CKD) różnego stopnia oraz objawowej choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD). U osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym w pomiarach gabinetowych (w warunkach klinicznych), ale podwyższonym ciśnieniem poza warunkami klinicznymi (nadciśnienie zamaskowane) ryzyko sercowo-naczyniowe jest takie jak u osób z nadciśnieniem. U osób z podwyższonym ciśnieniem w pomiarach gabinetowych, ale prawidłowym ciśnieniem poza warunkami klinicznymi (nadciśnienie białego fartucha), zwłaszcza jeżeli nie występuje cukrzyca, powikłania narządowe, CVD ani CKD, ryzyko jest mniejsze niż w przypadku utrwalonego nadciśnienia z takimi samymi wartościami ciśnienia w pomiarach gabinetowych

Ryzyko może być większe, niż wynikałoby to z tablic ryzyka, u:

- osób prowadzących siedzący tryb życia i osób z otyłością centralną; względny wzrost ryzyka związany z nadwagą jest większy u osób młodszych niż u starszych;
- osób znajdujących się w trudnej sytuacji społecznej i osób należących do grup mniejszości etnicznych;
- osób ze zwiększonym stężeniem glukozy we krwi na czczo i/lub nieprawidłowym wynikiem próby tolerancji glukozy, które nie spełniają kryteriów rozpoznania cukrzycy;
- osób ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, fibrynogenu, apolipoproteiny B, lipoproteiny(a) lub białka C-reaktywnego oznaczanego metodą o dużej czułości;
- osób z przedwczesną CVD w wywiadach rodzinnych (przed ukończeniem 55. rż. u mężczyzn i 65. rż. u kobiet).

W modelu SCORE łączne ryzyko sercowo-naczyniowe jest wyrażone jako bezwzględne ryzyko zgonu z powodu CVD w ciągu 10 lat. Ze względu na dużą zależność od wieku bezwzględne łączne ryzyko sercowo-naczyniowe u młodych pacjentów może być małe nawet w przypadku podwyższonej wartości BP w połączeniu z dodatkowymi czynnikami ryzyka. Jeżeli jednak nie zastosuje się wystarczającego leczenia, to po latach może to doprowadzić do częściowo nieodwracalnego stanu dużego ryzyka. U młodszych osób decyzje terapeutyczne lepiej podejmować na podstawie ilościowej oceny ryzyka względnego lub poprzez szacowanie wieku serca i naczyń. Może być w tym pomocna tablica ryzyka względnego, która

jest zawarta we wspólnych zaleceniach towarzystw europejskich dotyczących prewencji CVD w praktyce klinicznej [50].

Położono również nacisk na identyfikację bezobjawowych powikłań narządowych, ponieważ związane z nadciśnieniem bezobjawowe zmiany w kilku narządach wskazują na progresję w obrębie spektrum CVD, która znacznie zwiększa ryzyko w porównaniu z tym, co wynika z samej obecności czynników ryzyka. Poszukiwaniu bezobjawowych powikłań narządowych poświęcono oddzielną część (punkt 3.7) [51–53], w której omówiono dowody dodatkowego ryzyka związanego z każdą z subklinicznych zmian.

Przez ponad dekadę w międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego [zalecenia WHO i Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (*International Society of Hypertension*) z 1999 i 2003 r. oraz wytyczne ESH/ESC z 2003 i 2007 r.] [1, 2, 54, 55] ryzyko sercowo-naczyniowe stratyfikowano, dzieląc je na różne kategorie w zależności od kategorii ciśnienia tętniczego, występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i bezobjawowych powikłań narządowych, a także obecności cukrzycy, objawowej CVD lub przewlekłej choroby nerek (CKD), co uczyniono również w wytycznych ESC z 2012 r. dotyczących prewencji CVD [50]. Ta klasyfikacja z podziałem na małe, umiarkowane, duże i bardzo duże ryzyko została zachowana w obecnych wytycznych i odnosi się do 10-letniego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowego zgodnie z definicjami z wytycznych ESC z 2012 r. dotyczących prewencji CVD (ryc. 1) [50]. Czynniki, na których oparto tę stratyfikację, podsumowano w tabeli 4.

**Tabela 4.** Czynniki inne niż ciśnienie tętnicze w pomiarach gabinetowych, które wpływają na rokowanie i są wykorzystywane do stratyfikacji łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego jak na rycinie 1

<b>Czynniki ryzyka</b>
<p>Płeć męska</p> <p>Wiek (mężczyźni: <math>\geq 55</math> lat, kobiety: <math>\geq 65</math> lat)</p> <p>Palenie tytoniu</p> <p>Zaburzenia lipidowe</p> <p>Cholesterol całkowity <math>&gt; 4,9</math> mmol/l (190 mg/dl) i/lub</p> <p>Cholesterol frakcji LDL <math>&gt; 3,0</math> mmol/l (115 mg/dl) i/lub</p> <p>Cholesterol frakcji HDL <math>&lt; 1,0</math> mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn, <math>&lt; 1,2</math> mmol/l (46 mg/dl) u kobiet i/lub</p> <p>Triglicerydy <math>&gt; 1,7</math> mmol/l (150 mg/dl)</p> <p>Glukoza w osoczu na czczo 5,6–6,9 mmol/l (102–125 mg/dl)</p> <p>Nieprawidłowy wynik próby tolerancji glukozy</p> <p>Otyłość (BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>)</p> <p>Otyłość brzuszna (obwód pasa: mężczyźni: <math>\geq 102</math> cm, kobiety: <math>\geq 88</math> cm — u osób rasy białej)</p> <p>Przedwczesna CVD w wywiadach rodzinnych (u mężczyzn w wieku <math>&lt; 55</math> lat, u kobiet w wieku <math>&lt; 65</math> lat)</p>
<b>Bezobjawowe powikłania narządowe</b>
<p>Ciśnienie tętna (u osób w podeszłym wieku) <math>\geq 60</math> mm Hg</p> <p>Elektrokardiograficzne cechy LVH (wskaźnik Sokolowa-Lyona <math>&gt; 3,5</math> mV; amplituda załamka R w aVL <math>&gt; 1,1</math> mV; iloczyn Cornell <math>&gt; 244</math> mV*ms) lub</p> <p>Echokardiograficzne cechy LVH (wskaźnik LVM <math>&gt; 115</math> g/m<sup>2</sup> BSA u mężczyzn, <math>&gt; 95</math> g/m<sup>2</sup> BSA u kobiet)<sup>a</sup></p> <p>Pogrubienie ściany tętnicy szyjnej (IMT <math>&gt; 0,9</math> mm) lub obecność blaszki miażdżycowej</p> <p>PWV między tętnicą szyjną a tętnicą udową <math>&gt; 10</math> m/s</p> <p>Wskaźnik kostkowo-ramienny <math>&lt; 0,9</math></p> <p>CKD z eGFR 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (BSA)</p> <p>Mikroalbuminuria (30–300 mg/24 h) lub stosunek stężenia albumin w moczu do stężenia kreatyniny w moczu (30–300 mg/g; 3,4–34 mg/mmol) (najlepiej oceniany w porannej próbce moczu)</p>
<b>Cukrzyca</b>
<p>Glukoza w osoczu na czczo <math>\geq 7,0</math> mmol/l (126 mg/dl) w dwóch oznaczeniach i/lub</p> <p>Stężenie HbA<sub>1c</sub> <math>&gt; 7\%</math> (53 mmol/mol) i/lub</p> <p>Glukoza w osoczu po obciążeniu <math>&gt; 11,0</math> mmol/l (198 mg/dl)</p>
<b>Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego lub nerek</b>
<p>Choroba naczyniowo-mózgowa: udar niedokrwieny, krwawienie śródmózgowe, TIA</p> <p>CHD: zawał serca, dławica piersiowa, rewaskularyzacja mięśnia sercowego za pomocą PCI lub CABG</p> <p>Niewydolność serca, w tym niewydolność serca z zachowaną EF</p> <p>Objawowa choroba tętnic obwodowych w obrębie kończyn dolnych</p> <p>CKD z eGFR <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (BSA); białkomocz <math>&gt; 300</math> mg/24 h</p> <p>Zaawansowana retinopatia: krwawienia lub ogniska wysięku, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego</p>

BMI — wskaźnik masy ciała; BSA — powierzchnia ciała; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; CHD — choroba wieńcowa; CKD — przewlekła choroba nerek; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; EF — frakcja wyrzutowa; eGFR — oszacowana filtracja kłębuszkowa; HbA<sub>1c</sub> — hemoglobina A<sub>1c</sub>; HDL — lipoproteiny o dużej gęstości; IMT — grubość błony wewnętrznej i środkowej; LDL — lipoproteiny o małej gęstości; LVH — przerost lewej komory; LVM — masa lewej komory; PCI — przeszczepowa interwencja wieńcowa; PWV — prędkość fali tętna; TIA — incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego

<sup>a</sup>Ryzyko jest największe w przypadku koncentrycznego LVH: zwiększony wskaźnik LVM w połączeniu ze stosunkiem grubości ściany do promienia jamy lewej komory  $> 0,42$

**Zasada stratyfikacji całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego jako niezbędnego elementu oceny pacjenta z nadciśnieniem tętniczym została oczywiście utrzymana. Metoda tej oceny, polegająca na skalkulowaniu 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego, którą ilustruje rycina 1 została jednak**

**istotnie zmodyfikowana. Po pierwsze, zwiększono gradację okoliczności towarzyszących nadciśnieniu tętniczemu i determinujących ryzyko globalne z 4 do 5, uznając, że powikłania narządowe silnie zwiększają ryzyko niż liczne czynniki ryzyka. Po drugie, cukrzyca z powikłaniami narządowymi**

została zaliczona do czynników determinujących bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe. Po trzecie, pojawiły się niejednoznaczne oceny ryzyka (np. „umiarkowane do dużego”), co odzwierciedla trudności z precyzyjnym określeniem ryzyka globalnego, ale utrudnia wykorzystanie oceny tego ryzyka do podejmowania decyzji terapeutycznych. Przeciwnie w zaleceniach ESH 2013 intensywność rozpoczęcia terapii hipotensyjnej nadal jest zależna od globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wreszcie najistotniejsza zmiana — autorzy zaleceń odeszli od koncepcji „dodanego” ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego na rzecz bezwzględnego 10-letniego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, dostosowując stratyfikację ryzyka do wytycznych prewencji sercowo-naczyniowej ESC 2012. Autorzy w tekście zaleceń podkreślają, że taka bezwzględna ocena ryzyka ma uzasadnienie u osób po 50. roku życia. Bezwzględne ryzyko sercowo-naczyniowe u osoby bardzo młodej z nadciśnieniem ciężkim i dodatkowymi czynnikami ryzyka jest na ogół znacznie niższe, a mimo to pacjent ten wymaga terapii hipotensyjnej, ponieważ ryzyko dodane jest bardzo duże, a leczenie ma zapobiec bardzo wysokiemu bezwzględnemu ryzyku sercowo-naczyniowemu w późniejszych latach. Odejście od oceny ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych na rzecz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest dyskusyjne w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ponieważ w przypadkach niepowikłanego nadciśnienia tętniczego, które stanowią większość, bezwzględne ryzyko zgonu nie jest duże, a główne zagrożenie stanowi ryzyko poważnych powikłań sercowo-naczyniowych i ta perspektywa powinna przemawiać do wyobraźni pacjenta i go motywować.

Istotną zmianą w tabeli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i uszkodzeń sercowo-naczyniowych uwzględnianych w ocenie jest obniżenie kryteriów rozpoznania przerostu lewej komory w badaniu echokardiograficznym i zwiększonej fali tętna (PWV) oraz uwzględnienie szacowanej filtracji kłębuszkowej (eGFR), a nie stężenia kreatyniny w ocenie stopnia przewlekłej choroby nerek. Wydaje się, że tabela ta jest precyzyjniejsza niż w zaleceniach PTNT 2011.

### 3. Postępowanie diagnostyczne

Początkowa ocena pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinna: 1) potwierdzić rozpoznanie nadciśnienia; 2) pozwolić na wykrycie przyczyn wtórnych postaci nadciśnienia; oraz 3) umożliwić ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, powikłań narządowych i współistniejących stanów klinicznych. Wymaga to

dokonania pomiarów BP, zebrania wywiadów, w tym wywiadów rodzinnych, przeprowadzenia badania przedmiotowego i wykonania badań dodatkowych oraz dalszych testów diagnostycznych. Niektóre z badań dodatkowych są potrzebne u wszystkich pacjentów, natomiast inne tylko w określonych grupach osób.

#### 3.1. Pomiary ciśnienia tętniczego

##### 3.1.2.1. Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego

3.1.2.1.2. Ciśnienie tętnicze w ciągu dnia, nocy i całej doby. Oprócz wykresu przedstawiającego wartości BP w sposób umożliwiający ich ocenę wizualną w praktyce klinicznej najczęściej wykorzystywanymi parametrami są średnie BP w ciągu dnia, w nocy i w ciągu całej doby. Średnie BP w ciągu dnia i w nocy można obliczyć na podstawie dzienniczka, wykorzystując podane w nim pory położenia się pacjenta do łóżka i wstania z łóżka. Alternatywną metodą jest uwzględnienie krótkich, stałych okresów w ciągu dnia i nocy z pominięciem okresów porannego wstawania i udawania się na nocny spoczynek, które są indywidualnie zmienne. Na przykład wykazano, że średnie BP w okresach od godziny 10 rano do 8 wieczorem oraz od północy do godziny 6 rano dobrze odpowiada rzeczywistemu BP w porze czuwania i podczas snu [71], ale zaproponowano również inne krótkie stałe okresy, takie jak od godziny 9 rano do 9 wieczorem oraz od godziny 1 w nocy do 6 rano. W przypadku wykorzystywania różnych okresów pomiarowych w ciągu dnia i w nocy, a także w celu uwzględnienia brakujących wartości zaleca się, aby średnie BP w ciągu całej doby było wyliczane względem interwałów między kolejnymi pomiarami lub należy je obliczać jako średnią z 24 średnich godzinowych, aby uniknąć przeszacowania średniej wartości BP w ciągu całej doby [72].

Miarą nocnego spadku BP jest stosunek średniego BP w nocy do średniego BP w ciągu dnia. Ciśnienie tętnicze normalnie zmniejsza się w nocy, co określa się angielskim terminem *dipping*. Mimo że wielkość nocnego spadku BP w populacji charakteryzuje się rozkładem normalnym, powszechnie przyjęto, że stwierdzenie nocnego spadku BP o  $> 10\%$  wartości w ciągu dnia (stosunek średniego BP w nocy do średniego BP w ciągu dnia  $< 0,9$ ) jest arbitralną wartością odcięcia definiującą osoby z zachowanym nocnym spadkiem ciśnienia (*dippers*). Ostatnio zaproponowano więcej kategorii: brak nocnego spadku BP, czyli wzrost BP w nocy (stosunek średniego BP w nocy do średniego BP w ciągu dnia  $> 1,0$ ), niewiel-



ki nocny spadek BP (*mild dipping*; stosunek średniego BP w nocy do średniego BP w ciągu dnia  $> 0,9$ , ale  $\leq 1,0$ ), zachowany nocny spadek ciśnienia (*dipping*; stosunek średniego BP w nocy do średniego BP w ciągu dnia  $> 0,8$ , ale  $\leq 0,9$ ) oraz nadmierny (skrajny) nocny spadek BP (*extreme dipping*; stosunek średniego BP w nocy do średniego BP w ciągu dnia  $\leq 0,8$ ). Należy pamiętać, że powtarzalność nocnego spadku BP jest ograniczona [73, 74]. Do możliwych przyczyn braku nocnego spadku BP należą: zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny, otyłość, duże spożycie soli u osób sodowrażliwych, hipotensja ortostatyczna, dysfunkcja układu autonomicznego, CKD, neuropatia cukrzycowa i starszy wiek.

**3.1.2.1.3. Dodatkowe analizy.** Na podstawie ABPM można uzyskać wiele dodatkowych pochodnych wskaźników [75–81]. Należą do nich: zmienność BP [75], poranny wzrost BP [76, 77, 81], ładunek BP [78] oraz ambulatoryjny wskaźnik sztywności tętnic (*ambulatory arterial stiffness index*) [79, 80]. Jednak dotychczas nie wyjaśniono dodatkowej wartości predykcyjnej tych wskaźników i dlatego należy traktować je jako eksperymentalne, niemające jeszcze zastosowania w rutynowej praktyce klinicznej. Niektóre z tych parametrów omówiono szczegółowo w stanowiskach i wytycznych ESH [64, 65]. Przedstawiono w nich również informacje na temat zalecanych cech oprogramowania do ABPM w praktyce klinicznej, które obejmują potrzebę generowania wystandaryzowanego raportu klinicznego, raportu interpretacyjnego, raportu trendów umożliwiającego porównywanie zapisów uzyskanych w różnym czasie, a także raportu naukowego, zawierającego serię dodatkowych parametrów, takich jak te wymienione wyżej.

**3.1.2.1.4. Prognostyczne znaczenie ciśnienia tętniczego w pomiarze ambulatoryjnym.** W kilku badaniach wykazano, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przerost lewej komory (LVH), zwiększona grubość błony wewnętrznej i środkowej (IMT) w tętnicy szyjnej oraz inne wskaźniki powikłań narządowych korelują ściślej z BP w pomiarze ambulatoryjnym niż z BP mierzonym w gabinecie lekarskim lub w przychodni [82, 83]. Ponadto udowodniono, że średnie BP w ciągu całej doby wykazuje silniejszy związek z chorobowością i umieralnością niż BP mierzone w warunkach klinicznych [84–87]. Opublikowano jednak również wyniki badań, w których dokładnie mierzone BP w warunkach klinicznych miało podobną wartość predykcyjną jak BP w pomiarze ambulatoryjnym [87]. Wyniki metaanaliz opublikowanych badań obserwacyjnych i połączonych indywidualnych danych [88–90] wykazały jednak, że BP mierzone w warunkach ambulatoryjnych jest

**Tabela 6.** Definicje nadciśnienia tętniczego na podstawie pomiarów ciśnienia (BP) w gabinecie lekarskim i poza nim

Kategoria	Ciśnienie skurczowe [mm Hg]		Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]
BP w gabinecie lub w przychodni	$\geq 140$	i/lub	$\geq 90$
BP w pomiarze ambulatoryjnym			
W ciągu dnia (lub czuwania)	$\geq 135$	i/lub	$\geq 85$
W nocy (lub w czasie snu)	$\geq 120$	i/lub	$\geq 70$
Średnia w ciągu doby	$\geq 130$	i/lub	$\geq 80$
BP w pomiarach domowych	$\geq 135$	i/lub	$\geq 85$

zasadniczo bardziej czułym wskaźnikiem predykcyjnym sercowo-naczyniowych klinicznych wyników leczenia, takich jak incydenty wieńcowe i zgon z przyczyn wieńcowych oraz udary mózgu, niż BP mierzone w gabinecie lekarskim lub w przychodni. Tę przewagę BP mierzonego ambulatoryjnie wykazano w populacji ogólnej, u osób młodych i starszych, u mężczyzn i kobiet, u leczonych i nieleczonych chorych na nadciśnienie, u osób z grupy dużego ryzyka, a także u pacjentów z CVD lub chorobą nerek [89–93]. W badaniach, w których uwzględniono BP w ciągu dnia i BP w nocy w tym samym modelu statystycznym, stwierdzono, że BP w nocy jest silniejszym wskaźnikiem predykcyjnym niż BP w ciągu dnia [90, 94]. Stosunek średniego BP w nocy do średniego BP w ciągu dnia jest istotnym wskaźnikiem predykcyjnym sercowo-naczyniowych klinicznych wyników leczenia, ale wnosi niewiele dodatkowych informacji prognostycznych w stosunku do średniego BP w ciągu całej doby [94, 95]. Jeżeli chodzi o występowanie lub niewystępowanie nocnego spadku BP, to najbardziej zgodną obserwacją jest to, że częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych jest większa wśród pacjentów z mniejszym spadkiem BP w nocy niż wśród tych, u których spadek BP w nocy jest większy [89, 91, 92, 95, 96], chociaż ograniczona powtarzalność tego zjawiska zmniejsza wiarygodność uzyskiwanych wyników w sytuacji małych różnic między grupami pod względem stopnia nocnego spadku BP [89, 91, 92, 95]. U osób z nadmiernym spadkiem BP w nocy ryzyko udaru mózgu może być zwiększone [97]. Dane na temat wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z nadmiernym spadkiem BP w nocy są jednak niespójne i dlatego kliniczna istotność tego zjawiska jest niepewna [89, 95].

### 3.1.4. Kliniczne wskazania do oceny ciśnienia tętniczego poza gabinetem lekarskim lub przychodnią

Obecnie powszechnie przyjmuje się, że ocena BP poza gabinetem lekarskim lub przychodnią jest ważnym uzupełnieniem konwencjonalnych pomiarów BP, ale te ostatnie wciąż pozostają metodą referencyjną na potrzeby przesiewowej oceny, rozpoznawania i terapii nadciśnienia. Uznana od lat wartość pomiarów BP w gabinecie lekarskim lub przychodni musi jednak zostać zestawiona z ważnymi ograniczeniami tej metody, które doprowadziły do coraz częściej wyrażanego poglądu, że pomiary BP poza warunkami klinicznymi odgrywają ważną rolę w leczeniu nadciśnienia. Mimo że między ABPM i HBPM istnieją ważne różnice, wybór między tymi dwoma metodami będzie zależał przede wszystkim od ich dostępności, łatwości stosowania, kosztów, a także, jeżeli jest to właściwe, preferencji pacjenta. W ramach początkowej oceny chorego HBPM może być bardziej odpowiednio w podstawowej opiece zdrowotnej, natomiast ABPM w opiece specjalistycznej. Wskazane jest jednak, aby graniczne lub nieprawidłowe wyniki HBPM potwierdzać za pomocą ABPM [122], które obecnie uważa się za referencyjną metodę oceny BP poza warunkami klinicznymi, mającą również dodatkową zaletę w postaci dostarczania informacji na temat BP w nocy. Ponadto większość pacjentów — jeżeli nie wszyscy — powinna być zaznajomiona z samodzielnymi pomiarami BP w celu optymalizacji dalszej obserwacji w trakcie leczenia, do czego HBPM nadaje się lepiej niż ABPM. Samodzielne pomiary BP mogą jednak nie być możliwe z powodu zaburzeń czynności poznawczej lub ograniczeń fizycznych, a także mogą być przeciwwskazane z powodu niepokoju lub obsesyjnych zachowań pacjenta. Wówczas bardziej odpowiednio jest ABPM. Stany uznawane za kliniczne wskazania do pomiarów BP poza gabinetem lekarskim lub przychodnią w celach diagnostycznych wymieniono w tabeli 7.

Po raz pierwszy autorzy zaleceń ESH tak szeroko omówili znaczenie diagnostyczne i rokownicze ABPM, szczególnie nowych parametrów oceny, takich jak nocny spadek ciśnienia, wzrost ciśnienia w godzinach rannych czy zmienność dobową ciśnienia. Świadczy to o wzrastającej roli tego badania. Wydaje się jednak, że podejście w zaleceniach ESH do znaczenia ABPM jest nadal zbyt konserwatywne. Mimo udokumentowanego znaczenia prognostycznego nieprawidłowości w profilu dobowym ciśnienia, szczególnie braku nocnego spadku ciśnienia

**Tabela 7.** Kliniczne wskazania do pomiarów ciśnienia tętniczego (BP) poza gabinetem lekarskim w celach diagnostycznych

Kliniczne wskazania do HBPM lub ABPM
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podejrzenie nadciśnienia białego fartucha               <ul style="list-style-type: none"> <li>— Nadciśnienie 1. stopnia w gabinecie lub w przychodni</li> <li>— Wysokie BP w gabinecie lub w przychodni u osób bez bezobjawowych powikłań narządowych i z małym łącznym ryzykiem sercowo-naczyniowym</li> </ul> </li> <li>• Podejrzenie nadciśnienia zamaskowanego               <ul style="list-style-type: none"> <li>— Wysokie prawidłowe BP w gabinecie lub w przychodni</li> <li>— Prawidłowe BP w gabinecie lub w przychodni u osób z bezobjawowymi powikłaniami narządowymi lub z dużym łącznym ryzykiem sercowo-naczyniowym</li> </ul> </li> <li>• Wykrywanie efektu białego fartucha u pacjentów z nadciśnieniem</li> <li>• Znaczna zmienność BP w gabinecie lub w przychodni podczas tej samej wizyty lub różnych wizyt</li> <li>• Spadki BP związane z czynnością układu autonomicznego, w odpowiedzi na zmianę pozycji ciała, spadki poposiłkowe oraz wywołane przez odpoczynek poposiłkowy (sjęstę) lub leki</li> <li>• Zwiększone BP w gabinecie lub w przychodni bądź podejrzenie stanu przedzrzucawkowego u kobiet w ciąży</li> <li>• Wykrywanie prawdziwego i rzekomego nadciśnienia opornego</li> </ul>
Swoiste wskazania do ABPM
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Znaczna rozbieżność między BP w gabinecie lub w przychodni a BP w pomiarach domowych</li> <li>• Ocena zmian BP w nocy</li> <li>• Podejrzenie nadciśnienia w nocy lub braku nocnego spadku BP, np. u pacjentów z bezdechem sennym, CKD lub cukrzycą</li> <li>• Ocena zmienności BP</li> </ul>

ABPM — ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego; CKD — przewlekła choroba nerek; HBPM — domowe pomiary ciśnienia tętniczego

**(często są to przypadki nadciśnienia maskowanego) i nadmiernego ранego wzrostu ciśnienia, zalecenia praktycznie nie wspominają o zasadach chronoterapii hipotensyjnej, które zostały już zaadaptowane do zaleceń krajowych, na przykład niemieckich czy polskich PTNT 201 I. Również określenie roli diagnostycznej ABPM w zaleceniach ESH 2013 jest dość zachowawcze. Przecież wpisanie do tabeli klinicznych wskazań do wykonania ABPM nadciśnienia I stopnia w pomiarze gabinetowym, celem wykluczenia nadciśnienia białego fartucha, jest niczym innym niż stwierdzenie, że podstawą rozpoznania nadciśnienia tętniczego jest właśnie ABPM, co jasno stwierdziły zalecenia brytyjskie National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 201 I. Oczywiście zalecenia krajowe muszą brać pod uwagę sytuację ekonomiczną kraju, dostępność badania. Stąd w zaleceniach PTNT 201 I również nie ma wskazania, by każdemu pacjentowi z podejrzeniem nadciśnienia tętniczego zalecać ABPM.**

### 3.5. Badania dodatkowe

Celem badań dodatkowych jest dostarczanie danych wskazujących na obecność dodatkowych czynników ryzyka, poszukiwanie wtórnych postaci nadciśnienia, a także ocena występowania lub braku powikłań narządowych. Diagnostyka powinna postępować od najprostszych do bardziej skomplikowanych badań. Szczegóły na temat badań dodatkowych podsumowano w tabeli 10.

### 3.8. Poszukiwanie wtórnych postaci nadciśnienia

Swoistą, potencjalnie odwracalną przyczynę wzrostu BP można wykryć u stosunkowo niewielkiego odsetka dorosłych pacjentów z nadciśnieniem. Ponieważ jednak łączna częstość występowania nadciśnienia jest duża, wtórne postaci nadciśnienia mogą w sumie występować u wielu milionów osób na całym świecie. Jeżeli przeprowadzi się odpowiednią diagnostykę i zastosuje właściwe leczenie, to u pacjentów z wtórnymi postaciami nadciśnienia możliwe jest jego wyleczenie lub przynajmniej poprawa kontroli BP i zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. W rezultacie rozsądne jest, aby u wszystkich pacjentów dokonywać prostej przesiewowej oceny w kierunku wtórnych postaci nadciśnienia. Może się ona opierać na wywiadach, badaniu przedmiotowym i rutynowych badaniach dodatkowych (tab. 9, 10, 13). Ponadto na wtórną postać nadciśnienia może wskazywać znaczny wzrost BP, nagle wystąpienie lub pogorszenie kontroli nadciśnienia, słaba odpowiedź na leczenie hipotensyjne, a także nasilenie powikłań narządowych nieproporcjonalne do czasu trwania nadciśnienia. Jeżeli ta podstawowa ocena prowadzi do podejrzenia, że u pacjenta może występować wtórna postać nadciśnienia, mogą być potrzebne swoiste procedury diagnostyczne, które podsumowano w tabeli 13. Najlepiej byłoby, aby diagnostyka w kierunku wtórnych postaci nadciśnienia, zwłaszcza w przypadkach podejrzenia nadciśnienia spowodowanego przyczynami endokrynologicznymi, była prowadzona w ośrodkach referencyjnych.

## 4. Podejście do leczenia

### 4.2. Kiedy należy rozpocząć farmakoterapię hipotensyjną?

#### 4.2.1. Zalecenia zawarte w poprzednich wytycznych

W wytycznych ESH/ESC z 2007 r. [2], podobnie jak w wielu innych zaleceniach towarzyszących naukowych [54, 55, 264], rekomenduje się stosowanie leków hipotensyjnych u pacjentów z nadciś-

Tabela 10. Badania dodatkowe

<p><b>Badania rutynowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie hemoglobiny i/lub hematokryt</li> <li>• Stężenie glukozy w osoczu na czczo</li> <li>• Stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i HDL w surowicy</li> <li>• Stężenie triglicerydów w surowicy na czczo</li> <li>• Stężenie potasu i sodu w surowicy</li> <li>• Stężenie kwasu moczowego w surowicy</li> <li>• Stężenie kreatyniny w surowicy (w połączeniu z szacunkową oceną GFR)</li> <li>• Badanie moczu: badanie mikroskopowe, badanie białka w moczu za pomocą testu paskowego, mikroalbuminuria</li> <li>• 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram</li> </ul>
<p><b>Badania uzupełniające w zależności od wywiadów, wyników badania przedmiotowego i wyników rutynowych badań dodatkowych</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie hemoglobiny glikowanej [jeżeli stężenie glukozy w osoczu &gt; 5,6 mmol/l (102 mg/dl) lub wcześniejsze rozpoznanie cukrzycy]</li> <li>• Ilościowa ocena białkomoczu (jeżeli dodatni wynik testu paskowego); stężenie potasu i sodu w moczu oraz ich stosunek</li> <li>• Domowe i ambulatoryjne pomiary ciśnienia</li> <li>• Echokardiografia</li> <li>• Monitorowanie holterowskie w przypadku zaburzeń rytmu serca</li> <li>• Ultrasonografia tętnic szyjnych</li> <li>• Ultrasonografia tętnic obwodowych/jamy brzusznej</li> <li>• Pomiar prędkości fali tętna</li> <li>• Pomiar wskaźnika kostkowo-ramiennego</li> <li>• Badanie dna oczu</li> </ul>
<p><b>Rozszerzona diagnostyka (głównie domena specjalistów)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dalsze poszukiwanie cech uszkodzenia mózgu, serca, nerek i naczyń, obowiązkowe w przypadku nadciśnienia opornego lub powikłanego</li> <li>• Poszukiwanie wtórnych postaci nadciśnienia, jeżeli wskazują na to wywiady, badanie przedmiotowe lub wyniki rutynowych bądź uzupełniających badań dodatkowych</li> </ul>

HDL — lipoproteiny o dużej gęstości; GFR — filtracja kłębuszkowa; LDL — lipoproteiny o małej gęstości

nieniem 1. stopnia nawet w przypadku niewystępowania innych czynników ryzyka lub powikłań narządowych, jeżeli postępowanie nefarmakologiczne okazało się nieskuteczne. To zalecenie dotyczyło również pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym. W wytycznych z 2007 r. [2] zalecono również niższą wartość progową dla leczenia hipotensyjnego u pacjentów z cukrzycą, rozpoznaną CVD lub CKD i zaproponowano leczenie takich osób nawet wtedy, kiedy BP mieściło się u nich w zakresie wartości wysokich pra-

**Tabela 13.** Kliniczne wskazania do diagnostyki i postępowanie diagnostyczne w przypadku podejrzenia wtórnych postaci naciśnienia

Wskazania kliniczne				Diagnostyka	
Częste przyczyny	Wywiady	Badanie przedmiotowe	Badania dodatkowe	Badania pierwszego rzutu	Badania uzupełniające/ potwierdzające
Mięszkowa choroba nerek	Wywiady zakażenia lub niedrożności dróg moczowych, krwimocz, nadużywanie leków przeciwbólowych, wielotorbielowatość nerek w wywiadach rodzinnych	Nieprawidłowe masy w jamie brzusznej (w przypadku wielotorbielowatości nerek)	Obecność białka, erytrocytów lub leukocytów w moczu, zmniejszona GFR	Ultrasonografia nerek	Szczegółowa diagnostyka choroby nerek
Zwężenie tętnicy nerkowej	Dysplazja włóknisto-mięśniowa: naciśnienie o wczesnym początku (zwłaszcza u kobiet) Zwężenie o etiologii miażdżycowej: naciśnienie o nagłym początku, nasilenie lub pogorszenie kontroli naciśnienia, nagły obrzęk płuc	Szmer naczyniowy w jamie brzusznej	Różnica długości nerek > 1,5 cm (ultrasonografia nerek), szybkie pogorszenie czynności nerek (samoistne lub w odpowiedzi na inhibitory układu RAA)	Ultrasonografia podwójna ( <i>duplex Doppler</i> ) nerek	Angiografia MRI, spiralna CT, inwazyjna cyfrowa angiografia subtrakcyjna
Pierwotny hiperaldosteronizm	Oslabienie mięśni, wywiady rodzinne naciśnienia o wczesnym początku i incydentów naczyniowo-mózgowych w wieku < 40 lat	Zaburzenia rytmu serca (w przypadku ciężkiej hipokaliemii)	Hipokaliemia (samoistna lub wywołana przez diuretyki), przypadkowe wykrycie zmiany w nadnerczu	Wskaźnik aldosteronowo-reninowy w wystandaryzowanych warunkach (skorygowanie hipokaliemii i odstawienie leków wpływających na układ RAA)	Potwierdzające badania hormonalne (doustne lub dożylnie obciążenie sodem, test hamowania fludrokortyzonem lub test z kaptopilem), CT nadnerczy, cewnikowanie żył nadnerczowych
<b>Rzadkie przyczyny</b>					
Guz chromochłonny	Napadowe naciśnienie lub przełom naciśnieniowy nałożony na utrwalone naciśnienie; bóle głowy, wzmożona potliwość, kołatanie serca i błądźliwość skóry; guz chromochłonny w wywiadach rodzinnych	Zmiany skórne charakterystyczne dla nerwiakowłóknikowości (plamy kawowe, nerwiakowłókniaki)	Przypadkowe wykrycie zmiany w nadnerczu (lub czasami poza nadnerczami)	Oznaczenie frakcjonowanych metoksykatecholamin w moczu lub wolnych metoksykatecholamin w osoczu	CT lub MRI jamy brzusznej i miednicy, scyntygrafia z MIBG znakowaną jodem-123, przesiewowe badania genetyczne w kierunku patogennych mutacji
Zespół Cushinga	Szybki przyrost masy ciała, poliuria, polidypsja, zaburzenia psychologiczne	Typowa budowa ciała (otyłość centralna, twarz księżycowata, bawoli kark, czerwone rozstępy skórne, hirsutyzm)	Hiperglikemia	Dobowe wydalanie kortyzolu z moczem	Testy hamowania deksametazonem

CT — tomografia komputerowa; GFR — filtracja kłębuszkowa; MIBG — metajodobenzylguanidyna; MRI — rezonans magnetyczny; RAA — renina-angiotensyna-aldosteron

widlowych (130–139/85–89 mm Hg). Te zalecenia zostały powtórnie rozważone w dokumencie grupy roboczej ESH z 2009 r. [141] na podstawie szczegółowego przeglądu dostępnych dowodów [265]. Poniżej podsumowano wnioski sformułowane w aktualnych wytycznych.

#### 4.2.2. Naciśnienie 2. lub 3. stopnia i naciśnienie 1. stopnia z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym

Randomizowane kontrolowane próby kliniczne wspomniane w punkcie 4.1, które dostarczyły jednoznacznych dowodów przemawiających za stosowa-

niem leczenia hipotensyjnego [260], przeprowadzono głównie u osób z SBP  $\geq$  160 mm Hg lub DBP  $\geq$  100 mm Hg, które obecnie byłyby klasyfikowane jako pacjenci z naciśnieniem 2. lub 3. stopnia, ale obejmowałyby one również niektórych pacjentów z naciśnieniem 1. stopnia z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Mimo pewnych trudności z odnoszeniem nowych klasyfikacji do starych prób klinicznych dowody przemawiające za farmakoterapią u osób ze znacznie podwyższonym BP lub u pacjentów z naciśnieniem i dużym łącznym ryzykiem sercowo-naczyniowym wydają się rozstrzyga-

jące. Podwyższone BP w znacznym stopniu wpływa na łączne ryzyko u tych chorych, a więc wymaga niezwłocznej interwencji.

#### **4.2.3. Nadciśnienie 1. stopnia z małym lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym**

Dowody przemawiające za farmakoterapią u takich pacjentów są nieliczne, ponieważ żadna próba kliniczna nie odnosiła się swoiście do tego stanu. W niektórych z wcześniejszych prób klinicznych dotyczących „łagodnego” nadciśnienia posługiwano się inną klasyfikacją nadciśnienia (opartą tylko na DBP) [266–268] lub obejmowały one pacjentów z grupy dużego ryzyka [268]. W nowszym badaniu *Felodipine Event Reduction* (FEVER) zamieniano leczenie stosowane wcześniej u pacjentów na terapię przypisywaną losowo, więc nie można było precyzyjnie określić stopnia nadciśnienia przed leczeniem, a ponadto badanie to obejmowało osoby zarówno z powikłanym, jak i niepowikłanym nadciśnieniem [269]. Dalsze analizy danych z badania FEVER potwierdziły ostatnio istotną korzyść z bardziej intensywnego obniżania BP po wyłączeniu wszystkich pacjentów z uprzednio rozpoznaną CVD lub cukrzycą, a także wśród chorych, u których SBP w momencie randomizacji było mniejsze od mediany w całej badanej populacji (153 mm Hg) [270]. Ponieważ w momencie randomizacji wszyscy pacjenci otrzymywali tylko 12,5 mg hydrochlorotiazidu dziennie, prawdopodobne jest, że gdyby te osoby były nieleczone, to ich SBP mieściłoby się w przedziale definiującym nadciśnienie 1. stopnia lub byłoby bliskie tym wartościom. W sumie w kilku próbach klinicznych wykazano istotne zmniejszenie częstości występowania udarów mózgu wśród pacjentów z grupy małego do umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego (10-letnia częstość występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych 8–16%) z początkowymi wartościami BP bliskimi nadciśnieniu 1. stopnia, nawet jeśli niemieszczącymi się dokładnie w zakresie definiującym ten stopień [266, 267, 270]. Również w niedawnej metaanalizie przeprowadzonej przez *Cochrane Collaboration* (2012-CD006742), ograniczonej do pacjentów ściśle spełniających kryteria nadciśnienia 1. stopnia z małym ryzykiem sercowo-naczyniowym, stwierdzono trend w kierunku zmniejszenia częstości występowania udaru w grupie aktywnie leczonej. Jednak bardzo mała liczba osób, które pozostały w analizie (połowa pacjentów z pozycji piśmiennictwa [266] i [267]), spowodowała, że możliwości uzyskania istotności statystycznej stały się problematyczne.

W innych niedawnych wytycznych także zwrócono uwagę na niewielką liczbę danych odnoszących się do leczenia nadciśnienia 1. stopnia [271], zalecając leczenie tylko po potwierdzeniu nadciśnienia za

pomocą ABPM i ograniczając wskazania do terapii wśród pacjentów z nadciśnieniem 1. Stopnia do osób z powikłaniami narządowymi lub dużym łącznym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wyższość systematycznego niestosowania leczenia hipotensyjnego u pacjentów z nadciśnieniem białego fartucha i pozabawiania ich w ten sposób możliwych korzyści z tej terapii jest jednak nieudowodniona. Dalsze argumenty przemawiające za leczeniem nawet pacjentów z nadciśnieniem 1. stopnia z małym lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym są następujące: 1) wstrzymywanie się z rozpoczęciem terapii prowadzi do wzrostu łącznego ryzyka, a duże ryzyko często nie może zostać całkowicie odwrócone poprzez leczenie [272]; 2) obecnie istnieje wiele bezpiecznych leków hipotensyjnych i leczenie może być indywidualizowane w sposób zwiększający jego skuteczność i tolerancję; oraz 3) wiele leków hipotensyjnych nie jest już objętych ochroną patentową, a więc są tanie, co zapewni dobry stosunek kosztów do korzyści.

#### **4.2.4. Izolowane nadciśnienie skurczowe u osób młodych**

U pewnej liczby zdrowych młodych mężczyzn w pomiarach na tętnicy ramiennej stwierdza się podwyższone wartości SBP (> 140 mm Hg), natomiast prawidłowe wartości DBP (< 90 mm Hg). Jak wspomniano w części 3.1, u tych osób ciśnienie centralne jest czasami prawidłowe. Nie ma dowodów, że odnoszą one korzyści z leczenia hipotensyjnego, a z kolei istnieją prospektywne dane, że ten stan niekoniecznie prowadzi do nadciśnienia skurczowego/rozkurczowego [142]. Na podstawie obecnie dostępnych dowodów tym młodym osobom można przekazać jedynie zalecenia dotyczące stylu życia, ale ponieważ dostępne dane są nieliczne i kontrowersyjne, należy tych pacjentów objąć ścisłą obserwacją.

#### **4.2.5. Nadciśnienie 1. stopnia u osób w podeszłym wieku**

Mimo że w wytycznych ESH/ESH z 2007 r. i innych zaleceniach rekomenduje się leczenie pacjentów z nadciśnieniem 1. stopnia niezależnie od wieku [2, 273], zauważono, że wszystkie próby kliniczne, w których wykazano korzyści z terapii hipotensyjnej u osób w podeszłym wieku, przeprowadzono u pacjentów z SBP  $\geq$  160 mm Hg (nadciśnienie 2. lub 3. stopnia) [141, 265].

#### **4.2.6. Ciśnienie wysokie prawidłowe**

W wytycznych ESH/ESC z 2007 r. [2] zaproponowano rozpoczynanie farmakoterapii hipotensyjnej, kiedy BP mieści się w zakresie ciśnienia wysokiego prawidłowego (130–139/85–89 mm Hg), u pacjentów z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka

z powodu występowania cukrzycy, CVD lub choroby nerek. W stanowisku z 2009 r. zauważono jednak, że dowody przemawiające za taką wczesną interwencją są nieliczne [141, 265]. W przypadku cukrzycy są one ograniczone do: 1) małego badania *Appropriate Blood Pressure in Diabetes* (ABCD) u pacjentów „normotensyjnych”, w którym definicja normotensji była nietypowa (SBP < 160 mm Hg), korzyść z leczenia stwierdzono jedynie w odniesieniu do jednego z kilku drugorzędowych sercowo-naczyniowych punktów końcowych [274]; oraz 2) analiz podgrup w 2 próbach klinicznych [275, 276], w których wyniki uzyskane u pacjentów „normotensyjnych” (z których wielu było leczonych) opisano jako nieróżniące się istotnie od wyniku uzyskanych u osób z „naciśnieniem” (na podstawie testu jednorodności). Ponadto w 2 badaniach u chorych ze stanem przedcukrzycowym lub zespołem metabolicznym, u których na początku obserwacji stwierdzano ciśnienie wysokie prawidłowe, podawanie ramiprilu lub walsartanu nie wiązało się z istotnym zmniejszeniem chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo [277, 278].

Spośród 2 prób klinicznych, w których wykazano zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów po przebyciu udaru mózgu, jedno badanie obejmowało tylko 16% osób normotensyjnych [279], natomiast w subanalizie drugiego z tych badań stwierdzono, że istotne korzyści były ograniczone do pacjentów, u których SBP na początku obserwacji wynosiło  $\geq 140$  mm Hg

(przy czym większość osób otrzymywała już leki hipotensyjne na początku obserwacji) [280]. W przeglądzie kontrolowanych placebo prób klinicznych dotyczących leczenia hipotensyjnego u pacjentów z CHD wykazano rozbieżne wyniki w różnych badaniach [265]. W większości tych prób klinicznych preparaty przypisywane w sposób losowy dołączano do uprzednio stosowanych leków hipotensyjnych, a więc niewłaściwe jest klasyfikowanie tych pacjentów jako normotensyjnych [265]. To zastrzeżenie odnosi się także do niedawnych dużych metaanaliz, w których wykazywano korzyści z leczenia hipotensyjnego również u osób z SBP na początku obserwacji powyżej lub poniżej 140 mm Hg, ponieważ ogromna większość tych pacjentów uczestniczyła w próbach klinicznych, w których leki hipotensyjne stosowano już w momencie rozpoczęcia badania [281–284]. To prawda, że w 2 badaniach wykazano, że podawanie przez kilka lat leków hipotensyjnych osobom z ciśnieniem wysokim prawidłowym może opóźnić progresję do naciśnienia [285, 286], ale nadal nie udowodniono, jak długo utrzymuje się korzyść z tej wczesnej interwencji, czy może ona również opóźniać występowanie incydentów klinicznych i czy jest ona efektywna kosztowo.

#### 4.2.7. Podsumowanie zaleceń dotyczących rozpoczynania farmakoterapii hipotensyjnej

Zalecenia dotyczące rozpoczynania farmakoterapii hipotensyjnej podsumowano na rycinie 2 oraz w poniższej tabeli.

Rozpoczynanie farmakoterapii hipotensyjnej			
Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Pismienictwo
U osób z naciśnieniem 2. i 3. stopnia, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii — po kilku tygodniach od rozpoczęcia zmian stylu życia lub jednocześnie z nimi	I	A	[260, 265, 284]
Obniżanie BP za pomocą leków hipotensyjnych zaleca się również wtedy, kiedy łączne ryzyko sercowo-naczyniowe jest duże z powodu powikłań narządowych, cukrzycy, CVD lub CKD, nawet jeżeli ciężkość naciśnienia odpowiada tylko 1. stopniowi	I	B	[260, 284]
Rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej należy również rozważyć u pacjentów z naciśnieniem 1. stopnia i małym lub umiarkowanym ryzykiem, kiedy BP mieści się w tym zakresie podczas kilku wizyt lub jest podwyższone wg kryteriów dla pomiaru ambulatoryjnego oraz pozostaje w tym zakresie mimo odpowiednio długiego okresu leczenia za pomocą zmian stylu życia	Ila	B	[266, 267]
U pacjentów w podeszłym wieku z naciśnieniem tętniczym farmakoterapię zaleca się, kiedy SBP wynosi $\geq 160$ mm Hg	I	A	[141, 265]
Farmakoterapię hipotensyjną można również rozważyć u osób w podeszłym wieku (przynajmniej u osób w wieku < 80 lat), jeżeli SBP wynosi 140–159 mm Hg, pod warunkiem że leczenie hipotensyjne jest dobrze tolerowane	IIb	C	–
Dopóki nie zostaną uzyskane niezbędne dowody, nie zaleca się rozpoczynania farmakoterapii hipotensyjnej u osób z BP wysokim prawidłowym	III	A	[265]
Brak dowodów nie pozwala również na zalecenie rozpoczynania farmakoterapii hipotensyjnej u młodych pacjentów z izolowanym podwyższeniem SBP w tętnicy ramiennej, ale te osoby wymagają ścisłej obserwacji i zaleceń dotyczących stylu życia	III	A	[142]

BP — ciśnienie tętnicze; CKD — przewlekła choroba nerek; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

Inne czynniki ryzyka, bezobjawowe powikłania narządowe lub choroby	Ciśnienie tętnicze [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe (SBP 130–139 lub DBP 85–89)	Nadciśnienie 1. stopnia (SBP 140–159 lub DBP 90–99)	Nadciśnienie 2. stopnia (SBP 160–179 lub DBP 100–109)	Nadciśnienie 3. stopnia (SBP ≥ 180 lub DBP ≥ 110)
Bez innych czynników ryzyka	Bez interwencji dotyczącej BP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany stylu życia przez kilka miesięcy</li> <li>Następnie dołączyć leki hipotensyjne (cel &lt; 140/90)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany stylu życia przez kilka tygodni</li> <li>Następnie dołączyć leki hipotensyjne (cel &lt; 140/90)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany stylu życia</li> <li>Niezwłoczna farmakoterapia hipotensyjna (cel &lt; 140/90)</li> </ul>
1–2 czynniki ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany stylu życia</li> <li>Bez interwencji dotyczącej BP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany stylu życia przez kilka tygodni</li> <li>Następnie dołączyć leki hipotensyjne (cel &lt; 140/90)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany stylu życia przez kilka tygodni</li> <li>Następnie dołączyć leki hipotensyjne (cel &lt; 140/90)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany stylu życia</li> <li>Niezwłoczna farmakoterapia hipotensyjna (cel &lt; 140/90)</li> </ul>
≥ 3 czynniki ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany stylu życia</li> <li>Bez interwencji dotyczącej BP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany stylu życia przez kilka tygodni</li> <li>Następnie dołączyć leki hipotensyjne (cel &lt; 140/90)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany stylu życia</li> <li>Leki hipotensyjne (cel &lt; 140/90)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany stylu życia</li> <li>Niezwłoczna farmakoterapia hipotensyjna (cel &lt; 140/90)</li> </ul>
Powikłania narządowe, CKD 3. stopnia lub cukrzyca	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany stylu życia</li> <li>Bez interwencji dotyczącej BP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany stylu życia</li> <li>Leki hipotensyjne (cel &lt; 140/90)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany stylu życia</li> <li>Leki hipotensyjne (cel &lt; 140/90)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany stylu życia</li> <li>Niezwłoczna farmakoterapia hipotensyjna (cel &lt; 140/90)</li> </ul>
Objawowa CVD, CKD ≥ 4. stopnia lub cukrzyca z powikłaniami narządowymi/ /czynnikami ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany stylu życia</li> <li>Bez interwencji dotyczącej BP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany stylu życia</li> <li>Leki hipotensyjne (cel &lt; 140/90)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany stylu życia</li> <li>Leki hipotensyjne (cel &lt; 140/90)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany stylu życia</li> <li>Niezwłoczna farmakoterapia hipotensyjna (cel &lt; 140/90)</li> </ul>

**Rycina 2.** Wprowadzanie zmian stylu życia i rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej. Przedstawiono również docelowe wartości ciśnienia tętniczego (BP). Schemat kolorów jak na rycinie 1. W części 6.6 omówiono dowody wskazujące, że u chorych na cukrzycę optymalne docelowe ciśnienie rozkurczowe (DBP) wynosi 80–85 mm Hg. U osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym farmakoterapię należy rozważyć w przypadku podwyższonych wartości ciśnienia w pomiarach pozagabinetowych (nadciśnienie zamaskowane). W części 4.2.4 omówiono kwestię braku dowodów, które przemawiałyby za farmakoterapią u młodych osób z izolowanym nadciśnieniem skurczowym; CKD — przewlekła choroba nerek; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze

**Kryteria rozpoczęcia farmakoterapii hipotensyjnej zostały znacznie zmodyfikowane w porównaniu z zaleceniami ESH/ESC 2007, co zostało szeroko uzasadnione już wcześniej w dokumencie ESC 2009. Dlatego w zaleceniach PTNT 2011 uwzględniliśmy większość modyfikacji, również tych dotyczących osób w podeszłym wieku i po 80. roku życia oraz braku wskazań do leczenia hipotensyjnego u osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym niezależnie od obecności powikłań sercowo-naczyniowych. Ta ostatnia istotna zmiana jest słuszna na podstawie analizy badań EBM, natomiast może wprowadzać w zakłopotanie lekarzy, ponieważ pacjenci z chorobą niedokrwienną serca i/lub niewydolnością serca otrzymują z powodu tych wskazań leki, które mają także działanie hipotensyjne. Dlatego w zaleceniach PTNT 2011, w tabeli rozpoczęcia terapii hipotensyjnej, uwzględniliśmy taką możliwość. Jednocześnie zajęliśmy nieco inne stanowisko dotyczące okresu leczenia jedynie za pomocą zmiany stylu życia, uznając że mogą one doprowadzić do normalizacji ciśnienia tętniczego jedynie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym I stopnia. Stąd zalecenie, by u pacjentów**

**z nadciśnienia tętniczego I stopnia od razu włączać leki hipotensyjne równolegle z wdrażaniem zmian stylu życia.**

#### 4.3. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego podczas leczenia

##### 4.3.1. Zalecenia zawarte w poprzednich wytycznych

W wytycznych ESH/ESC z 2007 r. [2], podobnie jak i w innych wytycznych, zalecono dwie różne docelowe wartości BP podczas leczenia, a mianowicie < 140/90 mm Hg u pacjentów z nadciśnieniem z grupy małego i umiarkowanego ryzyka oraz < 130/80 mm Hg u pacjentów z nadciśnieniem z grupy dużego ryzyka (z cukrzycą, chorobą naczyniowo-mózgową, CVD lub chorobą nerek). Później w europejskich wytycznych dotyczących prewencji CVD (*European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*) zalecono docelowe BP < 140/80 mm Hg u pacjentów z cukrzycą [50]. Uważna analiza dostępnych dowodów [265] prowadzi jednak do weryfikacji niektórych z tych zaleceń [141], co szczegółowo omówiono poniżej.

#### 4.3.5. „Im niżej tym lepiej” a hipoteza krzywej J

Koncepcja zakładająca, że „im niższe uzyskane SBP i DBP, tym lepsze kliniczne wyniki leczenia”, opiera się na wprost proporcjonalnej zależności między BP a występowaniem incydentów klinicznych, stwierdzanej co najmniej aż do SBP wynoszącego 115 mm Hg i DBP równego 75 mm Hg, którą opisano w dużej metaanalizie obejmującej milion osób bez CVD na początku obserwacji, obserwowanych następnie przez ok. 14 lat [3], co nie jest zwykłą sytuacją w próbach klinicznych dotyczących nadciśnienia tętniczego. W ramach tej koncepcji zakłada się, że zależność między BP a wynikami leczenia stwierdzana aż do najniższych wartości BP występuje również wtedy, kiedy różnice BP są wywołane przez farmakoterapię, a zależność występująca u pacjentów z CVD jest analogiczna do tej opisanej u osób bez powikłań sercowo-naczyniowych. Ze względu na brak prób klinicznych, w których oceniono by swoiście te niskie wartości SBP (patrz wyżej), jedyne dostępne dane przemawiające za koncepcją „im niżej tym lepiej” pochodzą z metaanalizy randomizowanych prób klinicznych. Wykazano w niej, że obniżenie SBP do średnio 126 mm Hg w porównaniu z 131 mm Hg wiązało się z takimi samymi proporcjonalnymi korzyściami jak obniżenie SBP do średnio 140 mm Hg w porównaniu z 145 mm Hg [281]. Oczywiście była to analiza *post hoc*, w której efekt losowego przydziału do grup został utracony, ponieważ w momencie randomizacji nie rozważano rozdzielania pacjentów do różnych kategorii BP. Wykazanie słuszności hipotezy „im niżej tym lepiej” jest również utrudnione przez to, że krzywa zależności między BP a niepożądanymi incydentami sercowo-naczyniowymi może ulegać spłaszczeniu przy niskich wartościach BP, więc wykazanie korzyści wymagałoby przeprowadzenia o wiele większych i dłużej trwających badań niż te, które są na razie dostępne. Jest to zgodne z półlogarytmicznym charakterem omawianej zależności stwierdzonym w badaniach obserwacyjnych [3], ale zarazem może nasuwać pytanie, czy niewielka dodatkowa korzyść jest warta tak znacznych wysiłków.

Alternatywna wobec koncepcji „im niżej tym lepiej” jest hipoteza krzywej J, zgodnie z którą korzyści z obniżania SBP lub DBP do bardzo małych wartości są mniejsze niż korzyści z bardziej umiarkowanego obniżania BP. Ta hipoteza pozostaje bardzo popularna z kilku przyczyn: 1) zdrowy rozsądek wskazuje na to, że musi istnieć jakaś progowa wartość BP, poniżej której przeżywalność się zmniejsza; 2) dane (patofizjologiczne wskazują, że istnieje dolna (a także górna) progowa wartość BP dla autoregulacji przepływu krwi w narządach oraz że ta wartość progowa może się zwiększać w przypadku choroby naczyń; oraz 3) wciąż spotyka się stary pogląd, zgod-

nie z którym podwyższone BP jest mechanizmem kompensacyjnym służącym zachowaniu czynności narządów [„niezbędny” (*Essentials*) charakter nadciśnienia] [314]. Właściwa ocena krzywej J wymaga randomizowanego porównania 3 docelowych wartości BP, czego dotychczas próbowano jedynie w badaniu *Hypertension Optimal Treatment* (HOT), ale u pacjentów z nadciśnieniem z grupy małego ryzyka i tylko w odniesieniu do docelowego DBP [290]. Ze względu na brak bezpośrednich dowodów sięgnięto po pośrednie podejście o charakterze obserwacyjnym, polegające na powiązaniu klinicznych wyników leczenia z uzyskanym BP. Przeanalizowano w ten sposób dane z wielu prób klinicznych, a uzyskane wyniki były przedmiotem niedawnego przeglądu [314]. W niektórych z tych analiz zanotowano, że krzywa J nie istnieje [280, 290, 315], natomiast wnioski z innych analiz przemawiają za jej istnieniem [316–319], chociaż w niektórych próbach klinicznych krzywą J obserwowano również wśród pacjentów otrzymujących placebo [320, 321]. Ponadto w 2 niedawno przeprowadzonych próbach klinicznych, w których oceniano mniej lub bardziej intensywne zmniejszanie stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL) za pomocą statyn również stwierdzono zależność między BP a niepożądanymi incydentami sercowo-naczyniowymi w kształcie krzywej J, chociaż protokoły tych badań nie obejmowały interwencji obniżających ciśnienie tętnicze [322, 323]. Podejście zastosowane do oceny krzywej J wygenerowało ważne hipotezy, ale ma również oczywiste ograniczenia: 1) powoduje zamianę badań randomizowanych w analizy o charakterze obserwacyjnym; 2) liczba pacjentów i incydentów w grupach najniższego BP jest zwykle bardzo mała; 3) u pacjentów w grupach najniższego BP początkowe ryzyko jest często zwiększone i mimo korekt statystycznych nie można wykluczyć odwrotnej zależności przyczynowo-skutkowej (*reverse causality*); oraz 4) wartości SBP i DBP, poniżej których ryzyko zaczyna się zwiększać, są bardzo różne w poszczególnych próbach klinicznych, nawet jeżeli początkowe ryzyko sercowo-naczyniowe jest podobne [314]. W analizach dotyczących danych z niektórych prób klinicznych zauważono również, że krzywa J może istnieć dla incydentów wieńcowych, lecz nie dla udarów mózgu — ale nie była to zgodna obserwacja w różnych próbach klinicznych [317, 318, 324–326]. Należy rozważyć, czy już początkowe duże ryzyko jest u tych pacjentów ważniejsze niż nadmierne obniżenie BP, czy też nie. Ograniczenia obecnego podejścia do oceny problemu krzywej J odnoszą się oczywiście również do metaanaliz tych badań [327]. Hipoteza krzywej J jest jednak ważnym za-



gadnieniem: ma ona uzasadnienie patofizjologiczne i zasługuje na ocenę we właściwie zaprojektowanej próbie klinicznej.

#### 4.3.8. Podsumowanie zaleceń dotyczących docelowego ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem

Zalecenia dotyczące docelowego ciśnienia tętniczego podsumowano na rycinie 2 oraz w poniższej tabeli.

Również wartości ciśnienia docelowego w terapii hipotensyjnej zostały znacznie zmodyfikowane w porównaniu z zaleceniami ESH/ESC 2007. Ustanowienie jednolitego ciśnienia docelowego poniżej 140/90 mm Hg u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a więc także u tych z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, u których dotychczas zalecano dążenie do wartości poniżej 130/80 mm Hg, ma solidne podstawy EBM przedstawione w dokumencie ESC 2009. A zatem i te zmiany nie stanowią zaskoczenia, znajdując swoje odzwierciedlenie w zaleceniach PTNT 2011. Jak wspomniano w tekście zaleceń PTNT 2011, w odniesieniu do pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi zmiana ta wiąże się z coraz większą liczbą dowodów z dużych badań klinicznych na obecność krzywej J. Z patofizjologicznego punktu widzenia to zbyt niskie ciśnienie rozkurczowe odpowiedzialne jest za wzrost ryzyka incydentów wieńcowych przy zbyt inten-

sywnym leczeniu hipotensyjnym (gorsza perfuzja wieńcowa w fazie rozkurczu lewej komory). Jednak ostrożność w obniżaniu ciśnienia tętniczego musi dotyczyć również ciśnienia skurczowego, ponieważ efekt działania leków hipotensyjnych na oba te parametry nigdy nie jest wybiórczy i znaczne obniżenie ciśnienia skurczowego niemal zawsze idzie w parze z obniżeniem ciśnienia rozkurczowego. Stąd praktyczne jest, by podniesienie ciśnienia docelowego u pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi dotyczyło obu parametrów.

W odniesieniu do pacjentów z cukrzycą podwyższenie ciśnienia docelowego wiąże się z brakiem dostatecznych dowodów na dodatkowe korzyści związane z intensywną terapią hipotensyjną. W dokumencie ESH 2009 argumentowano, że w żadnym z dużych badań klinicznych w cukrzycy nie osiągnięto docelowego ciśnienia skurczowego poniżej 130 mm Hg. Od tego czasu pojawiły się nowe dowody potwierdzające słuszność zmian wprowadzonych w zaleceniach PTNT 2011 i ESH/ESC 2013. Powtórna analiza badania INVEST wykazała, że u pacjentów z cukrzycą największa redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego dotyczyła pacjentów, u których uzyskano ciśnienie tętnicze między 130/80 a 140/90 mm Hg, a nie u tych leczonych intensywniej. W badaniu ACCORD korzyści z intensywnej terapii hipotensyjnej (< 120/80 mm Hg) dotyczyły jedynie redukcji ryzyka udaru mózgu, przy tendencji do wzrostu śmiertelności sercowo-naczyniowej w porównaniu

Docelowe wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem			
Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo
<b>Docelowe SBP &lt; 140 mm Hg:</b>			
a) Zaleca się u pacjentów z grupy małego i umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego	I	B	[266, 269, 270]
b) Zaleca się u pacjentów z cukrzycą	I	A	[270, 275, 276]
c) Należy rozważyć u pacjentów po przebyłym udarze mózgu lub TIA	Ila	B	[296, 297]
d) Należy rozważyć u pacjentów z chorobą wieńcową IIa	Ila	B	[141, 265]
e) Należy rozważyć u pacjentów z cukrzycową lub niecukrzycową CKD	Ila	B	[312, 313]
U pacjentów w podeszłym wieku (< 80 lat) z SBP ≥ 160 mm Hg uzyskano mocne dowody pozwalające zalecać obniżanie SBP do 140–150 mm Hg	I	A	[265]
U sprawnych (będących w dobrym stanie ogólnym) pacjentów w podeszłym wieku (< 80 lat) można rozważać docelowe SBP < 140 mm Hg, natomiast u osób w podeszłym wieku wykazujących cechy zespołu słabości (kruchości) docelowe SBP powinno być dostosowywane do indywidualnej tolerancji	IIb	C	–
U osób w wieku > 80 lat z początkowym SBP ≥ 160 mm Hg zaleca się obniżanie SBP do 140–150 mm Hg, pod warunkiem że pacjent jest w dobrym stanie fizycznym i umysłowym	I	B	[287]
Zawsze zaleca się docelowe DBP < 90 mm Hg, z wyjątkiem chorych na cukrzycę, u których zaleca się DBP < 85 mm Hg; należy jednak uwzględnić, że wartości DBP 80–85 mm Hg są bezpieczne i dobrze tolerowane	I	A	[269, 290, 293]

CKD — przewlekła choroba nerek; DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze; TIA — incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

z grupą leczoną zgodnie z obecnymi zaleceniami. Pewną nowością w zaleceniach ESH 2013 w stosunku do PTNT 2011 jest, wydaje się słuszne, przyjęcie docelowego ciśnienia rozkurczowego u pacjentów z cukrzycą poniżej 85 mm Hg, a nie 90 mm Hg. Rzeczywiście, w badaniu HOT wykazano korzyści intensywnej terapii hipotensyjnej w odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego.

Kolejne odstępstwo od zasady „poniżej 140/90 mm Hg u wszystkich”, dotyczące pacjentów po 80. roku życia (ostrożniej < 150 mm Hg) wynikające z metodyki badania HYVET również zdążyliśmy już wprowadzić w polskich zaleceniach PTNT.

Wytyczne ESH 2009 wprowadzały kolejny wyjątek dla pacjentów z towarzyszącą nefropatią, wskazując na możliwość terapii hipotensyjnej lekiem blokującym układ RAA również u pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym, czyli *de facto* obniżenie ciśnienia poniżej 130/80 mm Hg, ze względu na dodatkowy efekt nefroprotekcyjny takiego postępowania. Rzeczywiście w badaniu ADVANCE skojarzenie perindoprilu z indapamidem powodowało redukcję albuminurii również u pacjentów z wyjściowo niskimi wartościami ciśnienia. Jednak od tego czasu ukazały się wyniki badania ROADMAP, w którym zastosowanie olmesartanu w celu prewencji mikroalbuminurii u pacjentów z cukrzycą spowodowało kilkukrotny wzrost ryzyka zgonów nagłych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Jednocześnie ci pacjenci mieli już wyjściowo niskie wartości ciśnienia. Zapewne dlatego zalecenia ESH 2013 podają wartość docelowego ciśnienia skurczowego poniżej 140 mm Hg, również u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, choć w przypadku jawnego białkomoczu dopuszczają rozważenie ciśnienia skurczowego poniżej 130 mm Hg pod warunkiem monitorowania zmian eGFR.

## 5. Strategie leczenia

### 5.1.7. Podsumowanie zaleceń dotyczących wprowadzenia zmian stylu życia

Poniższe zmiany stylu życia zaleca się u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w celu obniżenia BP i/lub ograniczenia liczby czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Zalecenia zmian stylu życia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym od wielu lat nie podlegają w wytycznych ESH istotnym zmianom, zarówno co do zakresu, jak i powszechności ich stosowania, ponieważ nie pojawiły się żadne nowe, wiarygodne elementy leczenia nefarmakologicznego nadciśnienia tętniczego. Choć nadal słusznie podkreśla się, że zmiany stylu życia należy zalecić wszystkim pacjentom z nadciśnieniem tętniczym, bez względu na całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe, to istnieje coraz większa świadomość, że stopień stosowania się do tych zaleceń przez pacjentów jest bardzo niski, a ich wpływ na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego jest słabiej udokumentowany niż wpływ na redukcję ciśnienia tętniczego. Słusznie utrzymane zostały dotychczasowe normy ograniczające spożycie soli, mimo zaskakujących doniesień dotyczących zależności między spożyciem soli ocenianym wielkością wydalania a umiarkowością w populacji ogólnej. Autorzy zaleceń ESH 2013 przyjęli, że sytuacja w populacji osób z nadciśnieniem jest inna niż w populacji ogólnej, a także argumentowali, że brakuje danych wskazujących, by zmniejszenie dużego spożycia soli mogło przynosić szkody.

Wprowadzenie zmian dotyczących stylu życia				
Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b, c</sup>	Poziom <sup>b, d</sup>	Piśmiennictwo
Zaleca się ograniczenie spożycia soli do 5–6 g dziennie	I	A	B	[339, 344–346, 351]
Zaleca się ograniczenie spożycia alkoholu do nie więcej niż 20–30 g etanolu dziennie u mężczyzn i nie więcej niż 10–20 g etanolu dziennie u kobiet	I	A	B	[339, 354, 355]
Zaleca się zwiększone spożycie warzyw, owoców i ubogotłuszczowych produktów mlecznych	I	A	B	[339, 356–358]
Zaleca się zmniejszenie masy ciała do BMI 25 kg/m <sup>2</sup> i obwodu pasa do < 102 cm u mężczyzn i < 88 cm u kobiet, chyba że jest to przeciwwskazane	I	A	B	[339, 363–365]
Zaleca się systematyczny wysiłek fizyczny, tj. co najmniej 30 min dynamicznego wysiłku o umiarkowanej intensywności w ciągu 5–7 dni w tygodniu	I	A	B	[339, 369, 373, 376]
Zaleca się, aby wszystkim osobom palącym tytoń doradzać zaprzestanie palenia i oferować pomoc w tym zakresie	I	A	B	[384–386]

BMI — wskaźnik masy ciała

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Na podstawie wpływu na ciśnienie tętnicze i/lub profil ryzyka sercowo-naczyniowego

<sup>d</sup>Na podstawie badań z oceną klinicznych wyników leczenia

## 5.2. Farmakoterapia

### 5.2.1. Wybór leków hipotensyjnych

W wytycznych ESH/ESC z 2003 i 2007 r. [1, 2] dokonano przeglądu wielu randomizowanych prób klinicznych dotyczących stosowania leków hipotensyjnych i stwierdzono, że główne korzyści z leczenia hipotensyjnego wynikają z samego obniżenia BP i są w znacznym stopniu niezależne od tego, które leki się stosuje. Mimo że niekiedy pojawiają się metaanalizy dowodzące przewagi jakiejś klasy leków nad innymi w odniesieniu do pewnego rodzaju klinicznych wyników terapii [391–393], zależy to głównie od doboru prób klinicznych do analizy i błędów w tym zakresie, a największe dostępne metaanalizy nie wskazują na klinicznie istotne różnice między klasami leków [284, 394, 395]. Dlatego też w niniejszych wytycznych ponownie potwierdzono, że diuretyki (w tym tiazydy, chlortalidon i indapamid), beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) oraz antagoniści receptora angiotensynowego (ARB) nadają się do rozpoczęcia i kontynuacji leczenia hipotensyjnego zarówno w monoterapii, jak i w pewnych połączeniach. Ostatnio poruszono jednak pewne kwestie dotyczące leczenia, które omówiono niżej.

**Autorzy zaleceń utrzymali słuszne wskazanie, że terapię hipotensyjną można rozpoczynać jako monoterapię lub terapię skojarzoną, od leków z 5 podstawowych grup: diuretyków, beta-adrenolityków, antagonistów wapnia, inhibitorów konwertazy angiotensyny i sartanów. Jednocześnie zwraca uwagę silny nacisk na zasadę, że korzyści z leczenia hipotensyjnego wynikają z samego obniżenia ciśnienia, a nie ze szczególnych właściwości leków, i niechęć do wartościowania, porównywania grup leków hipotensyjnych, a nawet stosowania nazwy leków I rzutu. Zalecenia PTNT 2011 wykazują inne podejście, dążąc do wskazania różnic między grupami leków hipotensyjnych w określonych sytuacjach klinicznych czy w odniesieniu do określonych korzyści, a także między podgrupami leków hipotensyjnych, nie wahając się często wskazywać na preferowane grupy leków. Tym samym polskie zalecenia PTNT 2011 znacznie różnią się od europejskich, wskazując na preferowanie diuretyków tiazydopodobnych, beta-adrenolityków wazodylatacyjnych i dihydropirydynowych antagonistów wapnia w obrębie 3 pierwszych grup leków I rzutu, co stanowi na pewno nowość w zaleceniach krajowych i międzynarodowych. Wymaga to wyjaśnienia w kolejnych punktach. Warto już teraz doprecyzować, że te preferencje dotyczą przede wszystkim monoterapii lub rozpoczęcia terapii farmakologicznej.**

#### 5.2.1.1. Beta-adrenolityki

Powody, dla których odmiennie niż w pewnych innych wytycznych [271] beta-adrenolityki pozostawiono jako możliwy wybór wśród głównych klas leków hipotensyjnych, podsumowano w wytycznych ESH/ESC z 2007 r. oraz dalej przedyskutowano w rewizji tych wytycznych z 2009 r. [2, 141]. W metaanalizie Cochrane Collaboration (stanowiącej zasadniczo powtórzenie metaanalizy z 2006 r. przeprowadzonej przez tę samą grupę) [396, 397] stwierdzono, że beta-adrenolityki mogą być gorsze niż niektóre — ale nie wszystkie — inne klasy leków w odniesieniu do niektórych rodzajów klinicznych wyników terapii, chociaż zauważono, że jakość tych dowodów jest niska. W szczególności wydaje się, że beta-adrenolityki są gorsze niż antagoniści wapnia (ale nie diuretyki i inhibitory RAS) pod względem wpływu na umiarkowaną ogólną i występowanie incydentów sercowo-naczyniowych, gorsze niż antagoniści wapnia i inhibitory RAS pod względem wpływu na występowanie udarów mózgu oraz równe antagonistom wapnia, inhibitorom RAS i diuretykom pod względem wpływu na występowanie incydentów wieńcowych. Z kolei, w dużej metaanalizie, którą przeprowadzili Law i wsp., wykazano, że leczenie rozpoczynane od podawania beta-adrenolityku jest: 1) również skuteczne pod względem zapobiegania incydentom wieńcowym jak stosowanie innych głównych klas leków hipotensyjnych; oraz 2) bardzo skuteczne pod względem zapobiegania incydentom sercowo-naczyniowym u pacjentów po niedawno przeżytym zawale serca i pacjentów z niewydolnością serca [284]. Podobną częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych w trakcie leczenia beta-adrenolitykami i/lub diuretykami oraz ich połączeniami w porównaniu z innymi klasami leków stwierdzono również w metaanalizie przeprowadzonej przez *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* [394].

Nieco mniejszą skuteczność beta-adrenolityków pod względem zapobiegania udarom mózgu [284] przypisuje się ich mniejszej zdolności do redukcji centralnego SBP i ciśnienia tętna [398, 399]. Mniejszą skutecznością zapobiegania udarom mózgu charakteryzują się jednak również inhibitory ACE [284], chociaż stwierdzono, że te leki powodują większe obniżenie ciśnienia centralnego niż beta-adrenolityki [398]. Wydaje się, że beta-adrenolityki: 1) wywołują więcej działań niepożądanych (choć różnica w porównaniu z innymi lekami jest słabiej wyrażona w podwójnie zaślepionych próbach) [400]; oraz 2) są nieco mniej skuteczne niż inhibitory RAS i antagoniści wapnia pod względem wywoływania regresji lub hamowania rozwoju powikłań narządowych, takich jak LVH, wzrost IMT w tętnicach szyjnych,

sztynność aorty i przebudowa małych tętnic [141]. Beta-adrenolityki powodują również na ogół przyrost masy ciała [401] oraz, zwłaszcza stosowane w połączeniu z diuretykami, sprzyjają występowaniu nowych przypadków cukrzycy u predysponowanych do tego pacjentów [402]. To zjawisko mogło zostać przeszacowane, ponieważ wszystkie analizy danych z prób klinicznych były ograniczone do osób bez cukrzycy lub ze stężeniem glukozy w osoczu  $< 7,0$  mmol/l — bez uwzględnienia tego, że u wielu pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy na początku obserwacji diagnoza nie zostaje potwierdzona w momencie zakończenia badania, co oczywiście zmniejsza znaczenie cukrzycy wywołanej przez leczenie i nasuwa wątpliwości dotyczące dokładności definicji cukrzycy wykorzystywanej we wspomnianych analizach [403].

Wydaje się, że część spośród ograniczeń konwencjonalnych beta-adrenolityków nie odnosi się do niektórych beta-adrenolityków o działaniu rozszerzającym naczynia, takich jak celiprolol, karwedilol i nebiwolol — obecnie powszechniej stosowanych — które zmniejszają centralne ciśnienie tętna i sztywność tętnic lepiej niż atenolol lub metoprolol [404–406] oraz wpływają na insulinowrażliwość mniej niż metoprolol [407, 408]. Ostatnio wykazano, że nebiwolol nie pogarsza tolerancji glukozy w porównaniu z placebo oraz w połączeniu z hydrochlorotiazylem [409]. Zarówno karwedilol, jak i nebiwolol zostały z powodzeniem zbadane w RCT, chociaż nie w nadciśnieniu tętniczym, ale w niewydolności serca [410]. Należy wreszcie zauważyć, że ostatnio doniesiono, iż beta-adrenolityki nie tylko nie zwiększają, ale nawet zmniejszają ryzyko zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i umieralność wśród pacjentów z tą chorobą [411].

**Autorzy zaleceń ESH/ESC 2013 argumentują, że zastrzeżenia wobec beta-adrenolityków nie są dostatecznie mocne, by wyeliminować tę grupę leków z grupy leków podstawowych, jak to uczyniono w zaleceniach brytyjskich. Jednocześnie, wymieniając słabe strony leków beta-adrenolitycznych, podkreślają, że te zastrzeżenia nie dotyczą beta-adrenolityków wazodylatacyjnych. Dlaczego zatem nie wskazali na ich preferowanie? Przyjęte w zaleceniach PTNT 2011 preferowanie w terapii hipotensyjnej beta-adrenolityków wazodylatacyjnych (karwedilol, nebiwolol) spośród leków tej grupy wzbudziło największe dyskusje w gronie ekspertów ze względu na to, że argumenty oparte są na podstawach patofizjologicznych i farmakologicznych w połączeniu z pewnymi obserwacjami z dużych badań klinicznych i metaanaliz, ale nie stanowią klasycznego EBM. Tym bardziej warto je poznać. Faktem jest, że wysokość ciśnienia centralnego w aorcie oddziałującego bezpośrednio**

**na narządy docelowe ma istotniejszy wpływ na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych niż ciśnienie obwodowe, a klasyczne beta-adrenolityki kardioselektywne obniżają je mniej efektywnie niż inne grupy leków hipotensyjnych. To prawdopodobnie było przyczyną „porażki” atenololu/bendroflumetiazidu w porównaniu ze skojarzeniem amlodipiny z perindoprilem w badaniu ASCOT, na co wskazują wyniki badania CAFE opartego na subpopulacji badania ASCOT, w którym atenolol generował wyższy wskaźnik wzmocnienia decydujący o wysokości ciśnienia centralnego. Wyższym ciśnieniem centralnym można również tłumaczyć mniejszą efektywność klasycznych beta-adrenolityków w redukcji ryzyka udaru mózgu. Z hemodynamicznego punktu widzenia przyczyną mniejszej efektywności klasycznych beta-adrenolityków w obniżaniu ciśnienia centralnego może być zwolnienie czynności serca i brak efektu wazodylatacyjnego, a nawet tendencja do wazokonstrykcji naczyniowej (blokada receptora beta-2). Z klinicznego punktu widzenia argumenty te zostały wzmocnione przez wyniki metaanalizy Bangalore, w której zwolnienie czynności serca pod wpływem terapii klasycznymi beta-adrenolitykami u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w dużych badaniach klinicznych (lecz nie u tych z niewydolnością serca i/lub chorobą niedokrwienną serca) wiązało się z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym.**

**Beta-adrenolityki wazodylatacyjne w mniejszym stopniu zwalniają czynność serca i nie prowadzą do wazokonstrykcji naczyniowej, co wyjaśnia ich korzystniejszy wpływ na ciśnienie centralne i wskaźnik wzmocnienia. Większość ekspertów uznała, że te argumenty są na tyle istotne, by rekomendować beta-adrenolityki wazodylatacyjne w razie wskazań do zastosowania leku tej grupy w monoterapii w leczeniu hipotensyjnym, co ma miejsce u pacjentów młodych. W praktyce z 2 dostępnych beta-adrenolityków wazodylatacyjnych oznacza to pewną preferencję nebiwololu ze względu na długi okres działania pozwalający na dawkowanie raz na dobę.**

**U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącym zespołem metabolicznym i/lub cukrzycą podkreślenie roli beta-adrenolityków wazodylatacyjnych wynika z kolei z faktu korzystniejszego wpływu na insulinowrażliwość w porównaniu z klasycznymi beta-adrenolitykami. Tym razem lekiem, w przypadku którego istnieją silniejsze argumenty po badaniu GEMINI, jest karwedilol.**

**W przypadku towarzyszących powikłań sercowych opisane wyżej zastrzeżenia wobec klasycznych beta-adrenolityków nie mają takiego znaczenia, dlatego znajdują tu zastosowanie, w zależności od sytuacji klinicznej, zarówno klasyczne beta-adre-**

**nolityki kardioselektywne (bisoprolol, bursztynian metoprololu), jak i te wazodylatacyjne. Wydaje się, że wśród beta-adrenolityków wazodylatacyjnych argumenty przemawiają za preferowaniem nebiwololu w przypadku nadciśnienia powikłanego chorobą niedokrwienną serca (kardioselektywność, generowanie NO z poprawą funkcji śródbłonna), a karwedilolu w przypadku nadciśnienia z niewydolnością serca (liczne badania kliniczne, w tym badanie *head to head v. metoprolol*)**

### 5.2.1.2. Diuretyki

Diuretyki pozostają podstawą leczenia hipotensyjnego co najmniej od czasu pierwszego raportu amerykańskiego Połączonego Komitetu Narodowego (JNC) z 1977 r. [412] i pierwszego raportu WHO z 1978 r. [413], a w 2003 r. wciąż uznawano je za jedyne leki pierwszego wyboru, od których należy rozpoczynać terapię, zarówno w wytycznych JNC-7 [264], jak i w wytycznych WHO i Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [55, 264]. Odnosząc się do kwestii powszechnego stosowania diuretyków, trzeba uwzględnić obserwację poczynioną w badaniu *Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) [414], iż połączenie diuretyku z inhibitorem ACE mniej skutecznie ograniczało występowanie incydentów sercowo-naczyniowych niż połączenie tego samego inhibitora ACE z antagonistą wapnia. Te interesujące wyniki badania ACCOMPLISH przedyskutowano w części 5.2.2, ale wymagają one potwierdzenia, ponieważ w żadnym innym randomizowanym badaniu nie wykazano istotnej przewagi antagonisty wapnia nad diuretykiem. Dlatego też wydaje się, że dowody uzyskane w badaniu ACCOMPLISH nie są wystarczające, aby spowodować wykluczenie diuretyków z listy leków pierwszego wyboru.

Argumentowano również, że takie diuretyki, jak chlortalidon lub indapamid, powinny być preferowane w stosunku do konwencjonalnych diuretyków tiazydowych, takich jak hydrochlortiazyd [271]. Stwierdzenie, iż „dostępne są jedynie ograniczone dowody potwierdzające, że rozpoczęcie leczenia od małych dawek hydrochlortiazidu wywiera korzystny wpływ na kliniczne wyniki leczenia” [271], nie znajduje potwierdzenia w pełniejszym przeglądzie dostępnych dowodów [332, 415]. W metaanalizach, których autorzy twierdzą, że hydrochlortiazyd powoduje mniejsze obniżenie BPw pomiarze ambulatoryjnym niż inne leki, lub też ogranicza występowanie niekorzystnych klinicznych wyników leczenia gorzej niż chlortalidon [416, 417], uwzględniono tylko ograniczoną liczbę prób klinicznych

i nie obejmują one bezpośrednich porównań różnych diuretyków (nie jest dostępne żadne duże randomizowane badanie tego rodzaju). W badaniu *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) porównanie chlortalidonu i hydrochlortiazidu nie było oparte na losowym przypisywaniu pacjentów do podawania tych leków, a chlortalidon stosowano w sumie w większych dawkach niż hydrochlortiazyd [418]. Nie można więc sformułować zaleceń faworyzujących określony diuretyk.

Stwierdzono, że spironolakton przynosi korzyści w niewydolności serca [419] i chociaż lek ten nie został nigdy zbadany w RCT dotyczących nadciśnienia tętniczego, może być stosowany jako preparat trzeciego lub czwartego rzutu (patrz część 6.14) i ułatwia skuteczne leczenie niewykrytych przypadków pierwotnego hiperaldosteronizmu. Ochronny efekt w niewydolności serca wykazano również dla eplerenonu, który można stosować jako lek alternatywny wobec spironolaktonu [420].

**Zalecenia ESH/ESC 2013 w odróżnieniu do zaleceń brytyjskich (NICE 2011) i polskich PTNT 2011 negują przewagę diuretyków tiazydopodobnych nad hydrochlortiazylem w rozpoczynaniu terapii hipotensyjnej. Jako kontrargumenty podają jednak głównie prace poglądowe głównych autorów zaleceń ESH/ESC 2013. Ku zaskoczeniu, pierwsze sygnały kwestionujące przydatność klasycznych diuretyków tiazydowych w terapii hipotensyjnej napłynęły ze Stanów Zjednoczonych, a więc z kraju, w którym zalecenia JNC 7 rekomendują rozpoczęcie terapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem niepowikłanym zawsze od tej grupy leków. W odniesieniu do hydrochlortiazidu podnoszono brak dowodów z dużych badań klinicznych w nadciśnieniu na jego skuteczność w małych dawkach w prewencji sercowo-naczyniowej (Kaplan, Messerli), krótszy od diuretyków tiazydopodobnych czas działania (Chalmers) i niską skuteczność hipotensyjną (Messerli). Po ukazaniu się metaanalizy Messerliego dotyczącej tego ostatniego zagadnienia, eksperci uznali, że przesłanki są na tyle silne, by rekomendować diuretyki tiazydopodobne jako leki preferowane wśród leków moczopędnych. W praktyce, w warunkach polskich oznacza to sugestię rozpoczęcia terapii hipotensyjnej od indapamid w razie wskazań do diuretyku tiazydowego. Indapamid udowodnił swoją skuteczność w wielu udanych wieloośrodkowych badaniach klinicznych. Konsekwencją tego jest wskazanie dodatkowo indapamid jako diuretyku z wyboru w przypadku pacjentów po 80. roku życia (lek I rzutu — badanie HYVET) i u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą (lek**

## II rzutu po leku blokującym układ RAA lub I rzutu w terapii skojarzonej — badanie ADVANCE).

### 5.2.1.3. Antagoniści wapnia

Leki z grupy antagonistów wapnia „zostały oczyszczone z podejrzeń”, że powodują względny wzrost częstości występowania incydentów wieńcowych, przez tych samych autorów, którzy sformułowali te zastrzeżenia. Na podstawie niektórych metaanaliz można sądzić, że leki z tej grupy mogą nieco bardziej skutecznie zapobiegać udarom mózgu [284, 394, 421], chociaż nie jest jasne, czy można to przypisywać swoistemu ochronnemu wpływowi na krążenie mózgowe, czy też nieco lepszej lub bardziej jednorodnej kontroli BP zapewnianej przez tę klasę leków [141]. Kwestia, czy antagoniści wapnia mogą być mniej skutecznymi lekami niż diuretyki, beta-adrenolityki i inhibitory ACE pod względem zapobiegania niewydolności serca, pozostaje otwarta. W największej dostępnej metaanalizie [284] stosowanie antagonistów wapnia wiązało się z ograniczeniem występowania nowych przypadków niewydolności serca o ok. 20% w porównaniu z placebo, ale w porównaniu z diuretykami, beta-adrenolitykami i inhibitorami ACE leki z tej grupy były gorsze o ok. 20% (co oznacza zmniejszenie częstości występowania niewydolności serca o 19% zamiast o 24%). Mniejsza skuteczność antagonistów wapnia pod względem zapobiegania występowaniu niewydolności serca może być również konsekwencją sposobu zaprojektowania prób klinicznych, z których wynika taki wniosek, a które wymagały niestosowania lub przerwania podawania leków niezbędnych w leczeniu niewydolności serca, takich jak diuretyki, beta-adrenolityki i inhibitory ACE, u pacjentów losowo przypisanych do terapii antagonistami wapnia [422]. W istocie we wszystkich próbach klinicznych, których protokół zezwalał na jednoczesne stosowanie diuretyków, beta-adrenolityków lub inhibitorów ACE bądź wręcz zakładał takie leczenie [269, 299, 301, 423], terapia antagonistami wapnia nie wypadła gorzej pod względem zapobiegania niewydolności serca niż stosowanie leków, które z nimi porównywano. W kilku kontrolowanych badaniach wykazano, że antagoniści wapnia są lekami bardziej skutecznymi niż beta-adrenolityki pod względem spowolniania rozwoju miażdżycy tętnic szyjnych i zmniejszania LVH (patrz części 6.11.4 oraz 6.12.1).

**Autorzy zaleceń ESH/ESC 2013 nie odnoszą się do kwestii różnic między dihydropirydynowymi i niedihydropirydynowymi antagonistami wapnia. Przyjęte w zaleceniach PTNT 2011 preferowanie podgrupy**

**dihydropirydynowych antagonistów wapnia miało charakter bardziej praktyczny. Większość udanych dużych badań klinicznych z antagonistami wapnia oparta była na amlodipinie i lek ten wykazywał dużą skuteczność hipotensyjną. Amlodipina jest również składową bardzo wielu preparatów złożonych, w których zapewnia całodobową kontrolę ciśnienia. Natomiast rozpoczęcie terapii niepowikłanego nadciśnienia tętniczego od niedihydropirydynowego antagonisty wapnia (werapamil, diltiazem) nie jest w zasadzie praktykowane. Rolę dihydropirydynowych antagonistów wapnia w terapii hipotensyjnej wzmacnia dodatkowo pojawienie się w ostatnich latach preparatów rzadziej powodujących obrzęk kostek, najczęstszego objawu niepożądanego tej podgrupy leków, takich jak lerkanidipina.**

### 5.2.1.4. Inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensynowego

Obie te klasy leków hipotensyjnych należą do najczęściej stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Na podstawie niektórych metaanaliz można sądzić, że inhibitory ACE mogą być nieco gorsze niż inne klasy leków pod względem zapobiegania udarom mózgu [284, 395, 421], a ARB mogą być preparatami gorszymi niż inhibitory ACE pod względem zapobiegania zawałom serca [424] lub zmniejszania umieralności ogólnej [393]. Hipotezy wynikające z tych metaanaliz zostały podważone przez wyniki dużego badania ONTARGET, w którym bezpośrednio porównano wyniki leczenia inhibitorem ACE — ramipilem i ARB — telmisartanem (część 5.2.2.2). W badaniu ONTARGET wykazano, że telmisartan nie był statystycznie gorszy niż ramipril pod względem występowania poważnych incydentów sercowych, udarów mózgu i zgonów z dowolnej przyczyny. Badanie ONTARGET obaliło również hipotezę, że działanie telmisartanu na receptory aktywowane przez proliferatory peroksysonów może spowodować, że lek ten będzie bardziej skutecznie zapobiegał cukrzycy lub opóźniał jej występowanie, ponieważ w tym badaniu częstość nowych przypadków cukrzycy nie różniła się istotnie między grupami leczonymi telmisartanem i ramipilem.

Ostatnio powstała też hipoteza dotycząca związku ARB z występowaniem nowotworów [425]. Później jednak w znacznie większej metaanalizie obejmującej wszystkie kluczowe randomizowane próby kliniczne, w których oceniano wszystkie główne leki z tej klasy, nie uzyskano danych wskazujących na zwiększoną zapadalność na nowotwory [426], dla której nie ma również uzasadnienia z perspektywy mechanizmów takiej chorobowości [427]. Wśród dobrze znanych dodatkowych właściwości inhibitorów ACE i ARB nale-

ży wymienić ich szczególną skuteczność pod względem zmniejszania białkomoczu (patrz część 6.9) i poprawy klinicznych wyników leczenia przewlekłej niewydolności serca (część 6.11.2).

**Omawiając obie grupy leków blokujących układ RAA, autorzy zaleceń ESH/ESC 2013 nie przywiązują większej wagi do dość dobrze udokumentowanych różnic między inhibitorami ACE a sartanami w zakresie redukcji ryzyka incydentów sercowych i udarów, jako argument podając wyniki badania ONTARGET. Trudno się z tym zgodzić. Nawet w badaniu ONTARGET, w którym wykazano porównywalne korzyści stosowania ramiprilu i telmisartanu, jedyne obecnie sartanu wskazanego u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, ujawniła się tendencja do większej redukcji ryzyka udarów w przypadku sartanu i większej redukcji ryzyka incydentów sercowych w przypadku inhibitora ACE. Te różnice nie wpływają oczywiście na pozycję obu grup leków w leczeniu niepowikłanego nadciśnienia tętniczego. Zauważony w jednej z metaanaliz dodatkowy efekt pozahipotensyjny inhibitorów ACE, którego pozbawione są sartany, a który związany jest zapewne z działaniem śródbłonkowym, w praktyce klinicznej u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym będzie z powodzeniem rekompensowany przez dobrą tolerancję i skuteczność hipotensyjną sartanów. Z drugiej strony, choć z punktu widzenia efektu populacyjnego bardzo dobra tolerancja sartanów sprawia, że korzystniejszy wpływ inhibitorów ACE na śródbłonek może mieć mniejsze znaczenie, to z punktu widzenia indywidualnego chorego, który dobrze toleruje stosowanie inhibitorów ACE, nie można bagatelizować korzystnego działania bradykininowego tych leków. Wykazane różnice powinny mieć istotne znaczenie przy wyborze leku blokującego układ RAA w przypadku powikłanego nadciśnienia tętniczego, co uwzględniliśmy w indywidualizacji terapii hipotensyjnej w zaleceniach PTNT 2011, wskazując na inhibitory ACE, jako leki z wyboru w prewencji wtórnej zawalu serca i w towarzyszącej niewydolności serca i na sartany, jako leki I rzutu w prewencji wtórnej udaru mózgu. Na pewno na bardziej pogłębioną analizę, a nie na zignorowanie, zasługiwała w tak obszernym tekście jak zalecenia ESH/ESC 2013 metaanaliza Van Vark, która wykazała skuteczność inhibitorów ACE, a szczególnie jednego z nich, perindoprilu, w zmniejszeniu śmiertelności ogólnej, czego nie wykazano w odniesieniu do sartanów. Chociażby konstatacja, że w tej metaanalizie zostało pominięte ważne badanie HOPE z ramipilem, czy zasygnalizowanie faktu, że badania, które zadecydowały o przewadze inhibitorów ACE dotyczyły terapii skojarzonej z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydopodobnym.**

#### 5.2.1.5. *Inhibitory reniny*

Aliskiren, bezpośredni inhibitor reniny w miejscu jej aktywacji, można stosować w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami hipotensyjnymi. Dotychczas dostępne dowody wskazują, że aliskiren stosowany w monoterapii obniża SBP i DBP u młodszych i starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [428], że łącząc ten lek z diuretykiem tiazydowym, innym inhibitorem RAS lub antagonistą wapnia uzyskuje się większą skuteczność hipotensyjną [429, 430], oraz że długotrwałe stosowanie aliskirenu w ramach leczenia skojarzonego może wywierać korzystny wpływ na bezobjawowe powikłania narządowe, takie jak wydalanie białka z moczem [431], a także na biomarkery niewydolności serca o znaczeniu prognostycznym, takie jak peptyd natriuretyczny typu B [432].

Nie ma żadnych prób klinicznych dotyczących wpływu aliskirenu na chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych w nadciśnieniu tętniczym. Duże badanie u chorych na cukrzycę — *Aliskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-renal Endpoints* (ALTITUDE), w którym aliskiren dołączano do inhibitora RAS, zostało ostatnio przerwane, ponieważ u tych pacjentów z grupy dużego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i nerkowych zaobserwowano wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych, powikłań nerkowych (ESRD i zgony z przyczyn nerkowych), hiperkaliemii i nadmiernego spadku BP [433]. Ta strategia leczenia jest więc przeciwwskazana w tych określonych sytuacjach, podobnie jak stosowanie połączenia inhibitora ACE z ARB wynikających z badania ONTARGET (patrz część 5.2.2) [331]. Inna duża próba kliniczna, *A Randomized Controlled Trial of Aliskiren in the Prevention of Major Cardiovascular Events in Elderly People* (APOLLO), w której aliskiren stosowano w monoterapii lub w połączeniu z diuretykiem tiazydowym bądź z antagonistą wapnia, również została przerwana mimo braku danych wskazujących na szkodliwe efekty w grupie leczonej aliskirenem. W najbliższej przyszłości nie są oczekiwane żadne inne próby kliniczne z oceną „twardych” punktów końcowych, w których oceniane byłoby leczenie hipotensyjne oparte na podawaniu aliskirenu. Ostatnio stwierdzono, że dołączenie aliskirenu do standardowej terapii niewydolności serca nie wpłynęło korzystnie na umieralność i hospitalizacje [434].

#### 5.2.1.6. *Inne leki hipotensyjne*

Leki o działaniu ośrodkowym i alfa-adrenolityki również są skutecznymi preparatami hipotensyjnymi. Obecnie są one najczęściej stosowane w ramach schematów terapii wielolekowej. Lek z gru-

**Tabela 14.** Jednoznaczne i możliwe przeciwwskazania do stosowania leków hipotensyjnych

Leki	Jednoznaczne przeciwwskazania	Możliwe przeciwwskazania
Diuretyki (tiazdy)	Dna moczanowa	Zespół metaboliczny Nietolerancja glukozy Cięża Hiperkalcemia Hiperkaliemia
Beta-adrenolityki	Astma oskrzelowa Blok przedsionkowo-komorowy (2. lub 3. stopnia)	Zespół metaboliczny Nietolerancja glukozy Sportowcy i pacjenci aktywni fizycznie Przewlekła obturacyjna choroba płuc (z wyjątkiem beta-adrenolityków o działaniu naczyniorozszerzającym)
Antagoniści wapnia (z grupy pochodnych dihydropirydyny)		Tachyarytmia Niewydolność serca
Antagoniści wapnia (werapamil, diltiazem)	Blok przedsionkowo-komorowy (2. lub 3. stopnia) Ciężka dysfunkcja lewej komory Niewydolność serca	
Inhibitory ACE	Cięża Obrzęk naczynioruchowy Hiperkaliemia Obustronne zwężenie tętnic nerkowych	Kobiety w wieku rozrodczym
Antagoniści receptora angiotensynowego	Cięża Hiperkaliemia Obustronne zwężenie tętnic nerkowych	Kobiety w wieku rozrodczym
Antagoniści receptora mineralokortykoidowego	Ostra lub ciężka niewydolność nerek (eGFR < 30 ml/min) Hiperkaliemia	

ACE — konwertaza angiotensyny; eGFR — oszacowana filtracja kłębuszkowa

py alfa-adrenolityków, doksazosynę, zastosowano z powodzeniem w ramach terapii trzeciego rzutu w badaniu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT). Te kwestię dokładniej omówiono w części dotyczącej nadciśnienia opornego (część 6.14).

#### 5.2.1.8. Czy leki hipotensyjne powinny być szeregowane w kolejności wyboru?

Jeżeli przyzna się, że: 1) głównym mechanizmem korzyści z leczenia hipotensyjnego jest samo obniżenie BP; 2) wpływ różnych leków na poszczególne rodzaje klinicznych wyników terapii jest podobny lub różni się tylko w niewielkim stopniu; 3) rodzaj niepomyślnego wyniku leczenia u danego pacjenta jest nieprzewidywalny; oraz 4) wszystkie klasy leków hipotensyjnych mają pewne zalety, ale istnieją również przeciwwskazania do ich stosowania (tab. 14), to jest oczywiste, że wszelkie ogólne szeregowanie leków hipotensyjnych na potrzeby ich stosowania w terapii nadciśnienia tętniczego nie jest oparte na dowodach z badań naukowych [141, 443]. Zamiast dokonywać takiego ogólnego szeregowania, grupa robocza postanowiła potwierdzić ważność (z małymi zmianami) tabeli opublikowanej w wytycznych ESH/ESC z 2007 r. [2]. Wymieniono w niej leki, które należy rozważać w określonych sytuacjach na podstawie tego, że niektóre klasy le-

ków były preferencyjnie stosowane w próbach klinicznych dotyczących określonych stanów lub wykazano ich większą skuteczność w odniesieniu do określonych typów powikłań narządowych (patrz szczegółowe omówienie dowodów w wytycznych z 2007 r. autorstwa Mancii i wsp. [2]) (tab. 15). Nie ma natomiast dowodów, że należy dokonywać różnych wyborów leków w zależności od wieku lub płci (z wyjątkiem ostrożności w stosowaniu inhibitorów RAS u kobiet w wieku rozrodczym ze względu na możliwe działanie teratogenne) [444, 445]. W każdym przypadku lekarze powinni zwracać uwagę na niepożądane działania leków — nawet te czysto subiektywne — ponieważ są one silnym czynnikiem ograniczającym przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. W razie potrzeby stosowane dawki lub leki należy zmieniać w celu połączenia skuteczności terapii z jego tolerancją.

**Autorzy zaleceń ESH/ESC 2013, podkreślając kolejny raz, że nie można ustalić ogólnego szeregowania grup leków hipotensyjnych na „lepsze” i „gorsze” (co czynią zapewne z uwagi na zalecenia NICE 2011 i starsze zalecenia amerykańskie JNC-7, które ograniczają leki I rzutu do odpowiednio trzech i jednej grupy), zwracają uwagę, że najważniejsza jest indywidualizacja terapii hipotensyjnej w określonych stanach**



**Tabela 15.** Leki, które należy preferować w określonych sytuacjach

Stan kliniczny	Lek
<b>Bezobjawowe powikłania narządowe</b>	
Przerost lewej komory	Inhibitor ACE, antagonistą wapnia, ARB
Bezobjawowa miażdżycza	Antagonista wapnia, inhibitor ACE
Mikroalbuminuria	Inhibitor ACE, ARB
Dysfunkcja nerek	Inhibitor ACE, ARB
<b>Jawny klinicznie incydent sercowo-naczyniowy</b>	
Przebyty udar mózgu	Każdy lek skutecznie obniżający ciśnienie tętnicze
Przebyty zawał serca	Beta-adrenolityk, inhibitor ACE, ARB
Dławica piersiowa	Beta-adrenolityk, antagonistą wapnia
Niewydolność serca	Diuretyk, beta-adrenolityk, inhibitor ACE, ARB, antagonistą receptora mineralokortykoidowego
Tętniak aorty	Beta-adrenolityk
Migotanie przedsionków, prewencja	Rozważyć ARB, inhibitor ACE, beta-adrenolityk lub antagonistę receptora mineralokortykoidowego
Migotanie przedsionków, kontrola częstości rytmu komór	Beta-adrenolityk, antagonistą wapnia nienależący do grupy pochodnych dihydropirydyny
Schyłkowa niewydolność nerek/białkomocz	Inhibitor ACE, ARB
Choroba tętnic obwodowych	Inhibitor ACE, antagonistą wapnia
<b>Inne</b>	
Izolowane nadciśnienie skurczowe (w podeszłym wieku)	Diuretyk, antagonistą wapnia
Zespół metaboliczny	Inhibitor ACE, ARB, antagonistą wapnia
Cukrzyca	Inhibitor ACE, ARB
Ciąża	Metyldopa, beta-adrenolityk, antagonistą wapnia
Osoby rasy czarnej	Diuretyk, antagonistą wapnia

ACE — konwertaza angiotensyny; ARB — antagonistą receptora angiotensynowego

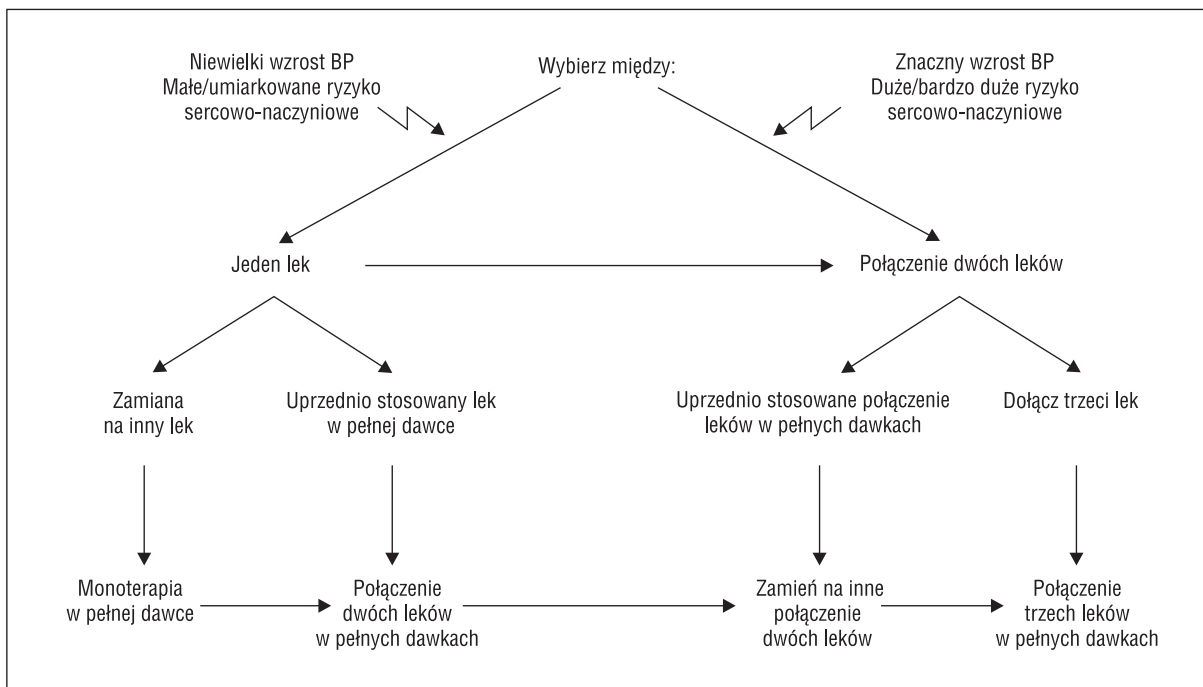
**klinicznych towarzyszących nadciśnieniu tętniczemu. Wskazówki takie zostały zawarte w tabeli 15, która nie różni się szczególnie od tej z zaleceń ESH 2007. W zaleceniach PTNT 2011 odpowiednia tabela preferowania grup leków hipotensyjnych w zależności od wskazań dodatkowych jest znacznie bardziej rozbudowana. Zestaw stanów klinicznych dających podstawy do indywidualizacji terapii jest szerszy (np. zaburzenia potencji, choroby płuc, jaskra, dna moczanowa i zestaw profili pacjentów w podeszłym wieku), a przede wszystkim wprowadzono rekomendację nie tylko dla leku pierwszego, ale także drugiego rzutu, co oznacza, że indywidualizacja terapii dotyczy także leczenia skojarzonego. Analiza metodyki wielu dużych badań klinicznych daje podstawy do wprowadzenia takich preferencji. Trzecią istotną różnicą jest bardzo szerokie, aż w 12 sytuacjach, wprowadzenie rekomendacji dla poszczególnych leków w obrębie grupy zgodnie z zasadą braku efektu klasy. Tego zalecenia ESH/ESC 2013 unikają. Są również różnice merytoryczne preferowania określonych grup, do których odniesiemy się przy omawianiu tych sytuacji klinicznych.**

## 5.2.2. Monoterapia i leczenie skojarzone

### 5.2.2.1. Zalety i wady obu sposobów postępowania

W wytycznych ESH/ESC z 2007 r. [2] podkreślono, że niezależnie od tego, który lek się stosuje, monoterapia może spowodować skuteczne obniżenie BP tylko u ograniczonej liczby pacjentów z nadciśnieniem, a większość osób wymaga połączenia co najmniej 2 leków w celu uzyskania odpowiedniej kontroli BP. Problem nie polega więc na tym, czy leczenie skojarzone jest przydatne, ale na tym, czy zawsze powinno ono być poprzedzone próbą monoterapii, czy też — i kiedy — może stanowić początkowy sposób leczenia.

Oczywistą zaletą rozpoczynania leczenia od monoterapii jest to, że kiedy stosuje się tylko 1 lek, to skuteczność leczenia oraz działania niepożądane można przypisać właśnie temu preparatowi. Wady takiego sposobu postępowania polegają na tym, że kiedy monoterapia jest nieskuteczna lub niewystarczająco skuteczna, to próba znalezienia alternatywnej monoterapii, która będzie bardziej skuteczna lub lepiej tolerowana, może być procesem żmudnym, który niekorzystnie wpływa na przestrzeganie za-



**Rycina 3.** Strategie monoterapii lub leczenia skojarzonego w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego (BP). W przypadku nieuzyskania docelowego BP należy zawsze przejść od mniej do bardziej intensywnej strategii terapii

leceń terapeutycznych przez pacjenta. Dodatkowo w metaanalizie ponad 40 badań wykazano, że połączenie 2 leków hipotensyjnych z dowolnych 2 klas powoduje znacznie większe dodatkowe obniżenie BP niż zwiększenie dawki 1 leku [446]. Zalety rozpoczynania leczenia hipotensyjnego od razu od terapii skojarzonej obejmują szybszą odpowiedź na leczenie u większej liczby pacjentów (co jest potencjalnie korzystne u osób z grupy dużego ryzyka), większe prawdopodobieństwo uzyskania docelowego BP u chorego z początkowo wyższymi wartościami BP, a także mniejsze prawdopodobieństwo zniechęcenia pacjenta w związku z wieloma zmianami terapii. W istocie w niedawnym badaniu przekrojowym wykazano, że pacjenci poddani leczeniu skojarzonemu rzadziej przerywają terapię niż ci, u których stosuje się dowolną monoterapię [447]. Dodatkową zaletą jest fizjologiczna i farmakologiczna synergia różnych klas leków, która nie tylko może prowadzić do większego obniżenia BP, ale również być przyczyną rzadszego występowania objawów ubocznych i przynosić większe korzyści niż te, które daje 1 lek. Wadą rozpoczynania terapii hipotensyjnej od stosowania połączeń leków jest to, że jeden z leków wchodzących w skład kombinacji może być nieskuteczny.

Zasadniczo można więc potwierdzić słuszność propozycji zawartej w wytycznych ESH/ESC z 2007 r. [2], aby rozważać rozpoczynanie leczenia od razu

od terapii skojarzonej u pacjentów z grupy dużego ryzyka, a także u tych osób, u których BP jest początkowo znacznie podwyższone.

Kiedy rozpoczyna się leczenie od monoterapii lub połączenia 2 leków, dawki można w razie potrzeby stopniowo zwiększać w celu osiągnięcia docelowej wartości BP. Jeżeli tego celu leczenia nie osiągnięto mimo zastosowania kombinacji 2 leków w pełnych dawkach, to można rozważyć zastosowanie innego połączenia 2 leków lub dołączyć trzeci lek. U pacjentów z nadciśnieniem opornym należy jednak zwracać uwagę na wyniki dotychczasowego leczenia, kiedy dołącza się kolejne leki, i każdy lek, który jest w oczywisty sposób nieskuteczny lub jedynie minimalnie skuteczny, powinien zostać zastąpiony, a nie być automatycznie pozostawiany w ramach stopniowo intensyfikowanego schematu terapii wielolekowej (ryc. 3).

**Algorytm wyboru monoterapii i terapii skojarzonej oraz dalszej intensyfikacji leczenia został utrzymany z zaleceń ESH/ESC 2007. Jedyne zmiany to słuszne wprowadzenie strzałki od monoterapii do terapii dwulekowej w razie nieskuteczności jednego leku u pacjentów z nadciśnieniem I stopnia. Ponieważ algorytm ten jest przejrzysty, zaadaptowaliśmy go w zaleceniach PTNT 2011 z wcześniejszym wprowadzeniem wspomnianej zmiany (argument wynikający z większej skuteczności dodania leku drugiego niż podwajania dawki leku w monoterapii**

jest oczywisty). Zalecenia PTNT 2011 różnią się również co do podstaw wdrożenia monoterapii lub terapii skojarzonej, rezygnując z kryterium wysokości ryzyka sercowo-naczyniowego na rzecz wysokości ciśnienia w stosunku do ciśnienia docelowego. Wydaje się nam, że jest to zasadne skoro wprowadzono jednolite wartości docelowego ciśnienia w terapii hipotensyjnej niezależnie od wysokości ryzyka sercowo-naczyniowego.

#### 5.2.2.2. Preferowane połączenia leków

Randomizowane próby kliniczne dostarczają jedynie pośrednich danych na temat połączeń leków, które skutecznie ograniczają występowanie niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych. Spośród wielu RCT dotyczących leczenia hipotensyjnego tylko w 3 badaniach systematycznie stosowano określoną kombinację 2 leków w co najmniej jednym ramieniu: w badaniu ADVANCE porównano połączenie inhibitora ACE i diuretyku z placebo (ale w połączeniu z kontynuacją uprzednio stosowanego leczenia) [276], w badaniu FEVER porównano połączenie antagonisty wapnia i diuretyku z samym diuretykiem (oraz placebo) [269], a w badaniu ACCOMPLISH porównano ten sam inhibitor ACE w połączeniu z diuretykiem lub antagonistą wapnia [414]. We wszystkich innych próbach klinicznych leczenie rozpoczynano od monoterapii, a następnie u niektórych pacjentów dołączano inny lek (a czasami więcej niż 1 lek). W niektórych próbach klinicznych, np. w badaniu *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT)* [448], drugi lek był wybierany przez badaczy spośród tych leków, których nie stosowano w innych ramionach badania.

Uwzględniając to ważne zastrzeżenie, w tabeli 16 przedstawiono, że z wyjątkiem połączenia ARB z antagonistą wapnia (które nigdy nie było systematycznie wykorzystywane w próbie klinicznej z oceną „twardych” punktów końcowych) wszystkie kombinacje stosowano w co najmniej jednym ramieniu aktywnego leczenia w próbach klinicznych kontrolowanych placebo, w których w ramieniu aktywnej terapii wykazano istotną korzyść [269, 276, 287, 296, 449–454]. W próbach klinicznych, w których porównywano różne schematy leczenia, wszystkie kombinacje były stosowane u większego lub mniejszego odsetka pacjentów bez istotnych różnic w zakresie korzyści [186, 445, 448, 455, 456, 458–461]. Jedynymi wyjątkami są 2 próby kliniczne, w których znaczny odsetek pacjentów otrzymywał połączenie ARB z diuretykiem lub połączenie antagonisty wapnia z inhibitorem ACE [423, 457] — oba wiążące się z większym zmniejszeniem częstości występowania incydentów

sercowo-naczyniowych niż połączenie beta-adrenolityku z diuretykiem. Trzeba jednak przyznać, że kombinacja beta-adrenolityku z diuretykiem była równie skuteczna jak inne połączenia leków w kilku innych próbach klinicznych [448, 455, 460, 461] oraz bardziej skuteczna niż placebo w 3 próbach klinicznych [449, 453, 454]. Wydaje się jednak, że w porównaniu z innymi kombinacjami połączenie beta-adrenolityku z diuretykiem powoduje większą liczbę nowych przypadków cukrzycy u podatnych osób [462].

W jedynej próbie klinicznej, w której bezpośrednio porównano 2 kombinacje u wszystkich pacjentów (ACCOMPLISH) [414], stwierdzono istotną przewagę połączenia inhibitora ACE z antagonistą wapnia nad połączeniem inhibitora ACE z diuretykiem mimo braku różnicy BP między dwoma ramionami badania. Te nieoczekiwane wyniki zasługują na to, aby zostać powtórzone, ponieważ w badaniach porównujących leczenie oparte na podawaniu antagonisty wapnia z leczeniem opartym na podawaniu diuretyku nigdy nie wykazano przewagi antagonisty wapnia. Należy też przeanalizować, czy rezultaty badania ACCOMPLISH mogą wynikać z bardziej skutecznego zmniejszenia ciśnienia centralnego przez połączenie inhibitora RAS z antagonistą wapnia [398, 399, 464].

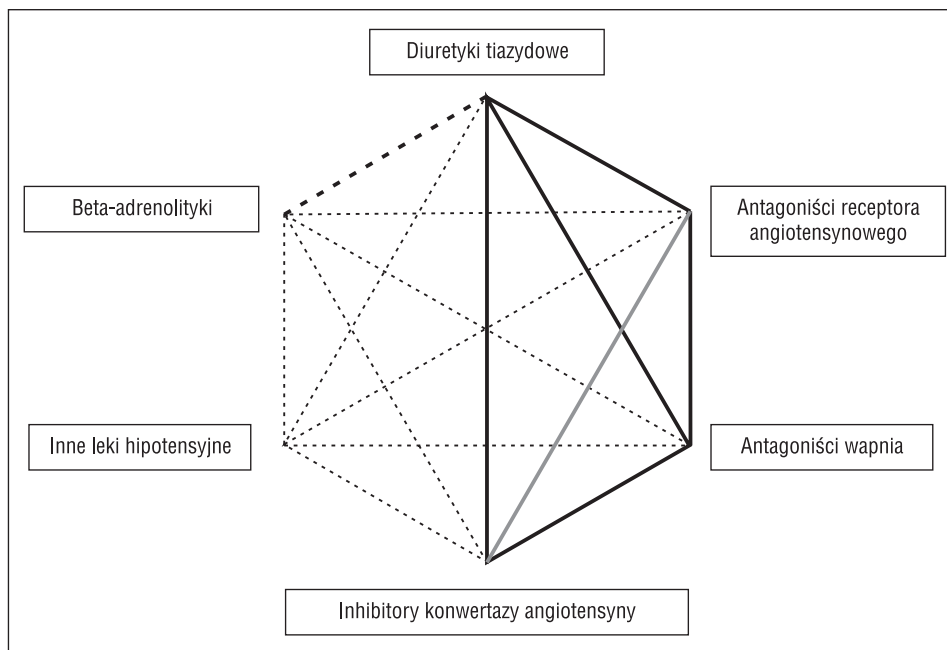
Jedynym połączeniem, którego nie można zalecać na podstawie wyników prób klinicznych, jest połączenie 2 różnych inhibitorów RAS. Rezultaty badania ONTARGET [331, 463], w którym stwierdzono, że stosowanie połączenia inhibitora ACE z ARB wiązało się z istotnym wzrostem liczby przypadków ESRD, ostatnio potwierdzono w badaniu ALTITUDE u pacjentów z cukrzycą [433]. Ta próba kliniczna została przedwcześnie przerwana z powodu większej liczby przypadków ESRD i udarów mózgu w grupie, w której inhibitor reniny — aliskiren dołączano do uprzednio stosowanego leczenia inhibitorem ACE lub ARB. Należy jednak zauważyć, że w badaniu ALTITUDE mniej dokładnie monitorowano BP w celu wykrywania jego nadmiernych spadków. Najczęściej stosowane połączenia 2 leków zaznaczono na schemacie przedstawionym na rycinie 4.

**Znany diagram możliwych połączeń klas leków hipotensyjnych to największe zaskoczenie w zaleceniach ESH/ESC 2013. W stosunku do wersji z 2007 roku z preferowanych zniknęło połączenie beta-adrenolityk–antagonista wapnia, a zyskało wyższy status (przydatne z pewnymi ograniczeniami?) połączenie diuretyk tiazydowy–beta-adrenolityk. To dziwne zmiany. Połączenie beta-adrenolityk–antagonista wapnia to bardzo przydatne połączenie u pacjentów,**

**Tabela 16.** Główne połączenia leków stosowane w próbach klinicznych dotyczących leczenia hipotensyjnego w ramach stopniowej intensyfikacji terapii lub jako losowo przypisywane połączenia

Próba kliniczna	Porównywane leczenie	Rodzaj pacjentów	Różnica SBP [mm Hg]	Wyniki terapii
<b>Połączenie ACE-I i diuretyku</b>				
PROGRESS [296]	Placebo	Przeżyty udar mózgu lub TIA	-9	Udary ↓ o 28% (p < 0,001)
ADVANCE [276]	Placebo1	Cukrzyca	-5,6	Incydenty mikro-/makronaczyniowe ↓ o 9% (p = 0,04)
HYVET [287]	Placebo	Pacjenci z HT w wieku ≥ 80 lat	-15	Incydenty CV ↓ o 34% (p < 0,001)
CAPP [455]	BB + D	Pacjenci z HT	+3	Incydenty CV ↑ o 5% (p = NS)
<b>Połączenie ARB i diuretyku</b>				
SCOPE [450]	D + Placebo	Pacjenci z HT w wieku ≥ 70 lat	-3,2	Udary niezakończone zgonem ↓ o 28% (p = 0,04)
LIFE [457]	BB + D	Pacjenci z HT i LVH	-1	Udary mózgu ↓ o 26% (p < 0,001)
<b>Połączenie CA i diuretyku</b>				
FEVER [269]	D + Placebo	Pacjenci z HT	-4	Incydenty CV ↓ o 27% (p < 0,001)
ELSA [186]	BB + D	Pacjenci z HT	0	Różnica występowania incydentów CV — NS
CONVINCE [458]	BB + D	Pacjenci z HT i czynnikami ryzyka	0	Różnica występowania incydentów CV — NS
VALUE [456]	ARB + D	Pacjenci z HT z grupy dużego ryzyka	-2,2	Incydenty CV ↓ o 3% (p = NS)
<b>Połączenie ACE-I i CA</b>				
SystEur [451]	Placebo	Pacjenci w podeszłym wieku z ISH	-10	Incydenty CV ↓ o 31% (p < 0,001)
SystChina [452]	Placebo	Pacjenci w podeszłym wieku z ISH	-9	Incydenty CV ↓ o 37% (p < 0,004)
NORDIL [461]	BB + D	Pacjenci z HT	+3	Różnica występowania incydentów CV — NS
INVEST [459]	BB + D	Pacjenci z HT i CHD	0	Różnica występowania incydentów CV — NS
ASCOT [423]	BB + D	Pacjenci z HT i czynnikami ryzyka	-3	Incydenty CV ↓ o 16% (p < 0,001)
ACCOMPLISH [414]	ACE-I + D	Pacjenci z HT i czynnikami ryzyka	-1	Incydenty CV ↓ o 21% (p < 0,001)
<b>Połączenie BB i diuretyku</b>				
Coope i Warrender [453]	Placebo	Pacjenci z HT w podeszłym wieku	-18	Udary mózgu ↓ o 42% (p < 0,03)
SHEP [449]	Placebo	Pacjenci w podeszłym wieku z ISH	-13	Udary mózgu ↓ o 36% (p < 0,001)
STOP [454]	Placebo	Pacjenci z HT w podeszłym wieku	-23	Incydenty CV ↓ o 40% (p = 0,003)
STOP-2 [460]	ACE-I lub CA	Pacjenci z HT	0	Różnica występowania incydentów CV — NS
CAPP [455]	ACE-I + D	Pacjenci z HT	-3	Incydenty CV ↓ o 5% (p = NS)
LIFE [457]	ARB + D	Pacjenci z HT i LVH	+1	Udary mózgu ↓ o 26% (p < 0,001)
ALLHAT [448]	ACE-I + BB	Pacjenci z HT i czynnikami ryzyka	-2	Różnica występowania incydentów CV — NS
ALLHAT [448]	CA + BB	Pacjenci z HT i czynnikami ryzyka	-1	Różnica występowania incydentów CV — NS
CONVINCE [458]	CA + D	Pacjenci z HT i czynnikami ryzyka	0	Różnica występowania incydentów CV — NS
NORDIL [461]	ACE-I + CA	Pacjenci z HT	-3	Różnica występowania incydentów CV — NS
INVEST [459]	ACE-I + CA	Pacjenci z HT i CHD	0	Różnica występowania incydentów CV — NS
ASCOT [423]	ACE-I + CA	Pacjenci z HT i czynnikami ryzyka	+3	Incydenty CV ↑ o 16% (p < 0,001)
<b>Połączenie dwóch inhibitorów RAS (ACE-I + ARB lub inhibitor RAS + inhibitor reniny)</b>				
ONTARGET [463]	ACE-I lub ARB	Pacjenci z grupy dużego ryzyka	-3	Więcej incydentów nerkowych
ALTITUDE [433]	ACE-I lub ARB	Pacjenci z cukrzycą z grupy dużego ryzyka	-1,3	Więcej incydentów nerkowych

ACE-I — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB — antagonistą receptora angiotensynowego; BB — beta-adrenolityk; CA — antagonistą wapnia; CHD — choroba wieńcowa; CV — sercowo-naczyniowy; D — diuretyk; HT — nadciśnienie tętnicze; ISH — izolowane nadciśnienie skurczowe; LVH — przerost lewej komory; NS — nieistotne/-a statystycznie; RAS — układ renina-angiotensyna; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze; TIA — incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego



**Rycina 4.** Możliwe połączenia klas leków hipotensyjnych. Grube linie ciągłe: preferowane połączenia. Gruba linia przerywana: przydatne połączenie (z pewnymi ograniczeniami). Czarne linie przerywane: możliwe, ale mniej dokładnie zbadane połączenia. Szara linia ciągła: niezalecane połączenie. Mimo że werapamil i diltiazem są czasami stosowane razem z beta-adrenolitykiem w celu poprawy kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków, zasadniczo z beta-adrenolitykami należy łączyć tylko antagonistów wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny

u których nie chcemy zastosować leku blokującego układ RAA, a jednocześnie posiadające uzupełniające się właściwości farmakologiczne i logiczne patogenezy. Z kolei dowartościowanie połączenia diuretyk tiazydowy–beta-adrenolityk w świetle wyników badań ASCOT i LIFE oraz potencjalnego wpływu na ryzyko rozwoju cukrzycy jest niezrozumiałe. Autorzy zaleceń ESH/ESC 2013 kierowali się zasadą istnienia dużej próby klinicznej z twardymi punktami końcowymi, w której zastosowano dane połączenie. Ale nie są w tym konsekwentni, ponieważ w przypadku preferowanego połączenia sartan–antagonista wapnia, skądinąd bardzo przydatne w wielu sytuacjach klinicznych, nie ma takiego badania. Omawiany diagram istotnie różni w zaleceniach PTNT 2011. Obok 4 klasycznych połączeń obu klas leków blokujących układ RAA z diuretykiem tiazydowym lub antagonistą wapnia, umieściliśmy w tych preferowanych połączeniach beta-adrenolityk z inhibitorem ACE. Brak takiego połączenia wśród preferowanych w zaleceniach ESH/ESC zastanawia, ponieważ stoi w pewnej sprzeczności z zaleceniami towarzystw kardiologicznych, gdzie połączenie beta-adrenolityk–inhibitor ACE jest rekomendowane u pacjentów po zawale serca i u tych z niewydolnością serca. Pacjenci tacy stanowią znaczny odsetek chorych z nadciśnieniem tętniczym, stąd potrzeba usankcjonowania połączenia beta-adrenolityk–inhibitor ACE, mimo że leki te nie posiadają uzupełniających

się mechanizmów działania hipotensyjnego. Wśród niepożądanych połączeń dwulekowych umieściliśmy sartan–inhibitor ACE (zgodnie z ESH/ESC 2013) i diuretyk tiazydowy–beta-adrenolityk. W naszej opinii podniesienie w kolejnej wersji zaleceń PTNT rangi połączeń beta-adrenolityk–antagonista wapnia i diuretyk tiazydowy–antagonista wapnia, tak jak miało to miejsce w zaleceniach ESH 2007 byłoby zasadne. Na pewno dobrą zmianą w omawianym sześciokącie połączeń lekowych w zaleceniach ESH/ESC 2013 jest zamiana szóstej nazwy z „alfa-adrenolityk” na „inne leki hipotensyjne”.

#### 5.2.2.3. Preparaty złożone

Podobnie jak we wcześniejszych wytycznych, w zaleceniach ESH/ESC z 2013 r. opowiedziano się za stosowaniem połączeń 2 leków hipotensyjnych w stałej proporcji dawek w 1 tabletkę, ponieważ zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów, które w nadciśnieniu tętniczym jest niestety słabe, a także zwiększa częstość uzyskiwania odpowiedniej kontroli BP [465, 466]. To podejście do leczenia jest obecnie ułatwione dzięki dostępności wielu stałych połączeń tych samych 2 leków w różnych proporcjach dawek, co minimalizuje jedną z niedogodności takiego sposobu terapii, a mianowicie niemożność zwiększenia dawki jednego leku niezależnie od drugiego. Dotyczy to rów-

niez stałych połączeń 3 leków w 1 tabletkie (zwykle inhibitor RAS, antagonistą wapnia oraz diuretyk), które są coraz bardziej dostępne. Dostępność obejmuje również wieloskładnikowe preparaty złożone określane mianem *polypill* [tj. połączenia w 1 tabletkie w stałej proporcji dawek kilku leków hipotensyjnych, statyny i małej dawki kwasu acetylosalicylowego (ASA)], co jest uzasadnione tym, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym często stwierdza się zaburzenia lipidowe i nierzadko ryzyko sercowo-naczyniowe jest u nich duże [12, 13]. W jednym z badań wykazano, że po połączeniu w preparacie *polypill* różne leki zachowują wszystkie lub większość spośród ich oczekiwanych działań [467]. Uproszczenie leczenia związane z takim podejściem może być jednak rozważane tylko wtedy, kiedy uprzednio wykazano potrzebę stosowania każdego składnika preparatu typu *polypill* [141].

### 5.2.3. Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia i wyboru leków zawarto w tabeli

W tekście zaleceń ESH/ESC 2013 występuje silna rekomendacja do częstego stosowania preparatów złożonych, a tym samym skojarzonej terapii hipotensyjnej. W ostatnim dziesięcioleciu nie nowe leki hipotensyjne, ale wprowadzenie leków złożonych stanowiło największy postęp w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Można zaryzykować stwierdzenie, że ich wprowadzenie mogło w największym stopniu przyczynić się do wzrostu skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce z 12% (NATPOL 2002) do 26 % (NATPOL 2011). Początkowo zasadność stosowania leków złożonych opierano jedynie na przesłankach teoretycznych dotyczących złożonej patogenezy nadciśnienia czy

możliwych korzystnych interakcji między składnikami leku złożonego. Następnie napłynęły prace dokumentujące wzrost przestrzegania zaleceń i wytrwałości terapeutycznej wśród pacjentów przy zastosowaniu leków złożonych. Obecnie na podstawie dużych badań klinicznych (STRATHE, STICH, ACCOMPLISH, ADVANCE) wiemy, że zalety te przekładają się na dużą skuteczność kontroli ciśnienia tętniczego oraz efektywną redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. Przez lata te tendencje z trudem przebijały się w świadomości i przyzwyczajeniach lekarzy. Stąd pewną obawę musi budzić niska rekomendacja formalna stosowania leków złożonych IIb/C zawarta w zaleceniach ESH/ESC 2013. W zaleceniach polskich PTNT 2011, żeby wzmocnić przesłanie o stosowaniu terapii skojarzonej i leków złożonych wprowadziliśmy dodatkową tabelę preferowanych połączeń lekowych w najczęstszych sytuacjach klinicznych nadciśnienia tętniczego powikłanego.

Wzrastające stosowanie leków złożonych sprawiło, że większość firm farmaceutycznych wprowadza do swojego armamentarium coraz nowsze połączenia leków hipotensyjnych, a ich liczba ciągle wzrasta. W naszej opinii szczególną wartość mają takie preparaty złożone, które spełniają trzy cechy: oparte są na lekach składowych o udowodnionym wpływie na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie w skojarzeniu; oba leki składowe posiadają wysoki wskaźnik T/P zapewniający równomierną całodobową kontrolę ciśnienia i posiadają kilka postaci dawek, co pozwala na zwiększanie dawki wybranego leku w preparacie złożonym. Te cechy posiadają skojarzenia perindoprilu z indapamidem lub amlodipiną oraz telmisartanu z amlodipiną. W świetle badań ACCOMPLISH i ASCOT wymienione 2 połączenia leków blokujących układ

Strategie leczenia i wybór leków			
Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmienictwo
Diuretyki (tiazydowe, chlortalidon i indapamid), beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensynowego nadają się i są zalecane do rozpoczęcia i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniach	I	A	[284, 332]
Niektóre leki powinny być rozważane jako preferowany wybór w określonych sytuacjach, ponieważ były stosowane w próbach klinicznych dotyczących tych sytuacji lub ze względu na większą skuteczność w przypadku określonych typów powikłań narządowych	IIa	C	–
Rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego od połączenia 2 leków można rozważać u pacjentów, u których na początku obserwacji stwierdza się znacznie zwiększone ciśnienie tętnicze lub duże ryzyko sercowo-naczyniowe	IIb	C	–
Połączenie 2 inhibitorów RAS jest niezalecane i należy odradzać jego stosowanie	III	A	[331, 433, 463]
Inne połączenia leków należy rozważać i prawdopodobnie są one korzystne proporcjonalnie do wielkości uzyskanego obniżenia ciśnienia tętniczego. Preferowane mogą być jednak połączenia, które zostały z powodzeniem zastosowane w próbach klinicznych	IIa	C	–
Połączenia 2 leków hipotensyjnych w stałych dawkach w 1 tabletkie mogą być zalecane i preferowane, ponieważ zmniejszenie liczby tabletek przyjmowanych dziennie poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, które u pacjentów z nadciśnieniem jest niezadowalające	IIb	B	[465]

ACE — konwertaza angiotensyny; RAS — układ renina–angiotensyna

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

**RAA z amlodipiną mają szczególne znaczenie w leczeniu nadciśnienia tętniczego bez powikłań sercowo-naczyniowych. Z kolei połączenie walsartanu z HCTZ daje możliwość zastosowania dużej rozpiętości dawek walsartanu, co wykazano w licznych badaniach oceniających skuteczność tego połączenia.**

## 6. Strategie leczenia w sytuacjach szczególnych

### 6.3. Osoby w podeszłym wieku

W częściach 4.2.5 oraz 4.3.3 wspomniano, że w sposób pewny potwierdzono korzyści wynikające z obniżenia BP poprzez leczenie hipotensyjne u osób w podeszłym wieku w przypadku pacjentów z wyjściowymi wartościami SBP  $\geq 160$  mm Hg, u których obniżono SBP do wartości  $< 150$  mm Hg, ale nie  $< 140$  mm Hg. Dlatego też zalecenie obniżania SBP do wartości  $< 150$  mm Hg u osób w podeszłym wieku z SBP  $\geq 160$  mm Hg charakteryzuje się wysoką klasą i poziomem rekomendacji. Jednak przynajmniej u osób w podeszłym wieku  $< 80$  lat można rozważyć leczenie hipotensyjne przy wartościach SBP  $> 140$  mm Hg i do wartości docelowych  $< 140$  mm Hg, jeśli pacjent jest w dobrym stanie funkcjonalnym i dobrze toleruje leczenie.

W czasie opracowania poprzednich wytycznych ESH/ESC w 2007 r. wciąż brakowało bezpośrednich dowodów potwierdzających korzyści z leczenia hipotensyjnego u najstarszych pacjentów z nadciśnieniem ( $> 80$  lat). W kolejnej publikacji przedstawiono wyniki badania *HYpertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) [287], porównującego aktywne leczenie (diuretyk — indapamid, uzupełniony w razie potrze-

by inhibitorem ACE — perindoprilem) z podawaniem placebo u chorych w wieku 80 lat z wyjściowymi wartościami SPB  $\geq 160$  mm Hg, wykazując istotne zmniejszenie poważnych incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej przy docelowych wartościach SBP  $< 150$  mm Hg (średnie wartości SBP: 144 mm Hg). Do badania HYVET rekrutowano pacjentów w dobrym stanie fizycznym i psychicznym, wykluczając osoby schorowane i wątpliwe, które w rzeczywistości stanowią liczną grupę wśród 80-latków, jak również pacjentów z klinicznie istotnymi ortostaticznymi spadkami BP. Czas trwania obserwacji długoterminowej również był stosunkowo krótki (średnio 1,5 roku), ponieważ badanie zostało przedwcześnie przerwane przez komisję monitorującą bezpieczeństwo.

W randomizowanych kontrolowanych badaniach, w których wykazano korzyści z leczenia hipotensyjnego u pacjentów w podeszłym wieku, stosowano różne klasy leków, dlatego też istnieją dowody potwierdzające korzyści z leczeniem diuretykami [287, 449, 454, 470, 471], beta-adrenolitykami [453, 454], antagonistami wapnia [451, 452, 460], inhibitorami ACE [460] oraz ARB [450]. W 3 badaniach dotyczących ISH stosowano diuretyki [449] lub antagonistów wapnia [451, 452].

W prospektywnej metaanalizie porównano korzyści różnych schematów leczenia u pacjentów w wieku poniżej lub powyżej 65 lat i nie wykazano, aby różne klasy leków różniły się skutecznością u młodszych pacjentów w porównaniu ze starszymi [444].

#### 6.3.1. Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia hipotensyjnego u osób w podeszłym wieku zawarto w tabeli

Leczenie hipotensyjne u osób w podeszłym wieku			
Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmienictwo
U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem z wartościami SBP $\geq 160$ mm Hg na podstawie wiarygodnych dowodów zaleca się obniżanie SBP do wartości 150–140 mm Hg	I	A	[141, 265]
U sprawnych pacjentów w wieku $< 80$ lat można rozważyć leczenie hipotensyjne przy wartościach SBP $\geq 140$ mm Hg z docelowymi wartościami SBP $< 140$ mm Hg, jeżeli chory dobrze toleruje terapię	IIb	C	–
U pacjentów w wieku $> 80$ lat z wyjściowymi wartościami SBP $\geq 160$ mm Hg zaleca się obniżanie SBP do wartości 150–140 mm Hg, jeśli chory pozostaje w dobrym stanie fizycznym i psychicznym	I	B	[287]
U wątpliwych pacjentów w podeszłym wieku zaleca się pozostawienie decyzji o leczeniu hipotensyjnym lekarzowi prowadzącemu na podstawie oceny klinicznych wyników terapii	I	C	–
U pacjentów osiągniętych 80. rok życia należy rozważyć kontynuację dobrze tolerowanego leczenia hipotensyjnego	IIa	C	–
U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się stosowanie leków hipotensyjnych dowolnej klasy, choć w przypadku izolowanego nadciśnienia skurczowego można preferować diuretyki i antagonistów wapnia	I	A	[444, 449, 451, 452]

SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

**Strategia leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów w podeszłym wieku uległa w zaleceniach ESH/ESC 2013 licznym zmianom, częściowo omówionym w rozdziale dotyczącym rozpoczęcia terapii i ciśnienia docelowego. Wynikały one z analizy dotychczasowych badań przeprowadzonej w dokumencie z 2009 roku oraz ukazania się wyników badania HYVET. Zasadniczo wszystkie te zmiany wprowadziliśmy również w zaleceniach PTNT 201 I. Różnice dotyczą dwóch innych kwestii. Uznaliśmy, że siła dowodów klinicznych na korzyści stosowania diuretyków tiazydowych i antagonistów wapnia w terapii hipotensyjnej u pacjentów w podeszłym wieku na tyle przewyższa dowody dla innych grup, że zdecydowaliśmy się na zasygnalizowanie preferowania tych grup, tak jak to uczyniono w zaleceniach brytyjskich NICE 201 I. Przemawiają za tym dwa kolejne argumenty: większość przypadków nadciśnienia po 65. roku życia to izolowane nadciśnienie skurczowe, a tu przewaga dowodów dla wspomnianych dwóch grup leków jest oczywista, a ponadto diuretyki tiazydowe i antagoniści wapnia to tak zwane leki objętościowe, skuteczniejsze w nadciśnieniu niskoreninowym, częstszym w podeszłym wieku. Ponadto w zaleceniach PTNT 201 I konsekwentnie uwzględniliśmy badanie HYVET również w wyborze leków hipotensyjnych w grupie chorych po 80. roku życia, wskazując na diuretyk tiazydopodobny, indapamid z możliwością zastosowania inhibitora ACE w II rzucie.**

#### 6.4. Młodzi dorośli

U młodych dorosłych z umiarkowanie podwyższonymi wartościami BP praktycznie nie jest możliwe sformułowanie zaleceń opartych bezpośrednio na wynikach badań interwencyjnych ze względu na znaczne opóźnienie w czasie rezultatów leczenia. Ostatnio opublikowano wyniki ważnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Szwecji i obejmującego 1,2 miliona mężczyzn, wstępnie ocenianych w wieku średnio 18,4 roku podczas poboru do służby wojskowej, a następnie obserwowanych przez średnio 24 lata [472]. Krzywa zależności między wartościami BP a śmiertelnością całkowitą miała kształt litery U, z najniższym punktem przy wartościach BP ok. 130 mm Hg, jednak śmiertelność sercowo-naczyniowa wzrastała jednostajnie wraz ze wzrostem wartości BP (im wyższe BP — tym wyższe ryzyko). W badanej grupie młodych mężczyzn (bez zmienionych chorobowo, sztywnych tętnic) wykazano nawet silniejszy związek między DBP a śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych niż dla SBP, z wyraźną wartością progową ok. 90 mm Hg. Około 20% przypadków śmiertelności całkowitej w badanej grupie młodych mężczyzn można było powiązać

z wartościami DBP. U młodych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym czasami występują izolowane podwyższone wartości DBP. Mimo braku RCT oceniających korzyści z leczenia hipotensyjnego u młodych dorosłych, w tej grupie chorych można rozważyć farmakoterapię, zwłaszcza w przypadku obecności innych czynników ryzyka. Należy dążyć do docelowych wartości BP < 140/90 mm Hg. Te osoby różnią się od młodych dorosłych, u których obserwuje się podwyższone wartości SBP w pomiarach na ramieniu, przy prawidłowych wartościach DBP (< 90 mm Hg). Jak wspomniano w częściach 3.1.6 oraz 4.2.4, u tych osób ośrodkowe SBP może być prawidłowe i można u nich jedynie modyfikować styl życia.

**W zaleceniach ESH/ESC 2013 zdecydowano się omówić nową grupę pacjentów — młodych dorosłych, u których trudno rzeczywiście wydać rekomendacje w oparciu na EBM. Z praktycznego punktu widzenia ci młodzi ludzie często mają nadciśnienie skojarzone z tachykardią, a podłożem pojawienia się podwyższonych wartości ciśnienia jest stres, często o charakterze przejściowym. Stąd wydaje się, że w tych przypadkach mała dawka beta-adrenolityku, szczególnie o właściwościach wazodylatacyjnych, ze względu na ciśnienie centralne, może się okazać dobrym rozwiązaniem, z opcją odstawienia, gdy przyczyny stresu miną. Niewątpliwie jednak osoby te wymagają już okresowego nadzoru, ponieważ są kandydatami do rozwinięcia utrwalonego nadciśnienia tętniczego.**

#### 6.5.3. Ciąża

Problemy związane z nadciśnieniem tętniczym u kobiet w ciąży przedstawiono niedawno w wytycznych ESC dotyczących postępowania w chorobach sercowo-naczyniowych u kobiet w ciąży [498] oraz w zaleceniach innych organizacji [499]. Ze względu na brak RCT zalecenia oparto na opiniach ekspertów. Chociaż panuje powszechna zgodność, że farmakoterapia ciężkiego nadciśnienia w ciąży (SBP > 160 mm Hg i DBP > 110 mm Hg) jest wskazana i przynosi korzyści, to w przypadku łagodnego do umiarkowanego podwyższenia BP w ciąży ( $\leq 160/110$  mm Hg) korzyści z leczenia hipotensyjnego nie są już tak jednoznaczne, zarówno u kobiet z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym, jak i nadciśnieniem wywołanym ciążą, z wyjątkiem niższego ryzyka rozwoju ciężkiego nadciśnienia [500]. Wytyczne międzynarodowe i poszczególnych krajów różnią się w odniesieniu do wartości progowych rozpoczynania leczenia i wartości docelowych BP w czasie ciąży. Informacje zawarte w wytycznych ESH/ESC z 2007 r. [2] sugerujące rozważenie farmakote-



rapii u wszystkich kobiet w ciąży z utrwalonym podwyższonym BP  $\geq 150/95$  mm Hg potwierdzają ostatnie dane ze Stanów Zjednoczonych, które wykazały tendencję do zwiększania się odsetka hospitalizacji związanych z ciążą z powodu udaru mózgu, zwłaszcza w okresie połogu od 1994 do 2007 r. [501], jak również dane dotyczące kobiet doznających udaru mózgu w przebiegu ciężkiego stanu przedzucawkowego i rzucawki [502]. Mimo braku dowodów w 2013 r. grupa robocza potwierdziła, że należy rozważyć wczesne rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego przy wartościach BP  $\geq 140/90$  mm Hg u kobiet z 1) nadciśnieniem wywołanym ciążą (z białkomoczem lub bez białkomoczem); 2) nadciśnieniem rozpoznany przed ciążą z nakładającym się nadciśnieniem ciążowym oraz 3) nadciśnieniem tętniczym z powikłaniami narządowymi lub objawami w jakimkolwiek okresie ciąży.

Od czasu publikacji ostatnich wytycznych [2] nie ukazały się żadne nowe informacje dotyczące zastosowania leków hipotensyjnych u kobiet w ciąży, dlatego też powtarza się zalecenia stosowania metyldopy, labetalolu i nifedipiny — jedyne antagonisty wapnia badanego u kobiet w ciąży. Ostrożnie można stosować beta-adrenolityki (prawdopodobnie powodujące zahamowanie wzrostu płodu, jeśli są podawane we wczesnym okresie ciąży) oraz diuretyki. Jak wspomniano, wszystkie leki wpływające na RAS (inhibitory ACE, ARB, inhibitory reniny) u kobiet w ciąży są bezwzględnie przeciwwskazane. W stanach nagłych (stan przedzucawkowy) lekiem z wyboru jest podawany dożylnie labetalol, a możliwą alternatywę stanowią dożylnie wlewy nitroprusydku sodu lub nitrogliceryny.

Skuteczność stosowania małych dawek ASA w ramach prewencji stanu przedzucawkowego stanowi

przedmiot kontrowersji. Mimo że w dużej metaanalizie potwierdzono niewielkie korzyści wynikające z profilaktycznego podawania ASA [503], w 2 innych ostatnio opublikowanych metaanalizach przedstawiono przeciwne wnioski. Rossi i Mullin [504] na podstawie informacji dotyczących ok. 5000 kobiet z niskim ryzykiem stanu przedzucawkowego nie wykazali korzystnego wpływu małych dawek ASA. Jednak Bujold i wsp. [505], analizując dane ponad 11 000 kobiet randomizowanych do RCT dotyczących małych dawek ASA u kobiet w ciąży, stwierdzili istotne obniżenie ryzyka względnego rozwoju stanu przedzucawkowego (ryzyko względne 0,47) i ciężkiego stanu przedzucawkowego (ryzyko względne 0,09) u kobiet, u których rozpoczęto terapię przed 16. tygodniem ciąży w porównaniu z grupą kontrolną [505]. Pamiętając o rozbieżnych wynikach badań, można jedynie rozważyć doradzać — kobietom z wysokim ryzykiem stanu przedzucawkowego (z nadciśnieniem w poprzedniej ciąży, CKD, chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak toczeń trzewny lub zespół antyfosfolipidowy, cukrzyca typu 1 lub 2 lub utrwalonym nadciśnieniem) lub też z więcej niż jednym umiarkowanym czynnikiem ryzyka stanu przedzucawkowego (pierwsza ciąża, wiek  $\geq 40$  lat, przerwa między kolejnymi ciążami  $> 10$  lat, BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> w czasie pierwszej wizyty, stan przedzucawkowy w wywiadzie rodzinnym lub ciąża mnoga) można polecić przyjmowanie ASA w dawce 75 mg/d. od 12. tygodnia ciąży do porodu, zakładając niskie ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

#### 6.5.5. Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u kobiet z nadciśnieniem zawarto w tabeli

Strategie leczenia u kobiet z nadciśnieniem			
Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmienictwo
Nie zaleca się stosowania hormonalnej terapii zastępczej i selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych w pierwotnej lub wtórnej profilaktyce CVD. Jeśli z powodu ciężkich objawów menopauzalnych rozważa się leczenie młodszych kobiet w okresie okołomenopauzalnym, należy uwzględnić stosunek korzyści do potencjalnego ryzyka	III	A	[495, 496]
Zaleca się farmakoterapię ciężkiego nadciśnienia w ciąży (SBP $> 160$ mm Hg lub DBP $> 110$ mm Hg)	I	C	–
Można rozważyć także farmakoterapię u kobiet w ciąży z utrwalonym podwyższonym BP $\geq 150/95$ mm Hg i u kobiet z BP $\geq 140/90$ mm Hg w przypadku nadciśnienia wywołanego ciążą, powikłan narządowych lub objawów	IIb	C	–
U kobiet z wysokim ryzykiem stanu przedzucawkowego i z niskim ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego można rozważyć leczenie niskimi dawkami kwasu acetylosalicylowego od 12. tygodnia ciąży do porodu	IIb	B	[503, 504, 505]
U kobiet w wieku rozrodczym nie zaleca się stosowania inhibitorów układu renina–angiotensyna	III	C	–
Jako preferowane leki hipotensyjne w okresie ciąży należy rozważać metyldopę, labetalol i nifedipinę. W stanach nagłych (stan przedzucawkowy) należy rozważyć dożylnie podanie labetalolu lub dożylny wlew nitroprusydku sodu	IIa	B	[498]

BP — ciśnienie tętnicze; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

W aktualnych zaleceniach ESH/ESC 2013, omawiając problemy związane z nadciśnieniem w ciąży (podobnie jak w wytycznych PTNT 2011), powołano się głównie na opinie ekspertów. Jednak studiując ten fragment wytycznych ESH/ESC 2013, trudno oprzeć się wrażeniu, że leczenie nadciśnienia w ciąży potraktowano „po macoszemu”, co z pewnością utrudni precyzyjne ich wdrożenie w praktyce.

Wybierając preparaty hipotensyjne, słusznie podano argumentację, że od czasu ostatnich standardów nie ukazały się żadne nowe informacje na ten temat. Kolejność poszczególnych leków jest podobna (tzn. metyldopa, labetalol, nifedipina), ale nie taka sama jak w dokumencie PTNT 2011. W zaleceniach polskich obok nifedipiny umieszczono także werapamil. Ta decyzja, podjęta przez grono polskich ekspertów, poprzedzona była ożywioną dyskusją zakończoną głosowaniem i ostatecznie ze względów praktycznych przyjęto także werapamil, chociaż w przypadku którego nie ma zbyt wielu badań, to cieszy się uznaniem w gronie ginekologów i jest przez nich powszechnie stosowany.

Wiele kontrowersji i niejasności budzą przyjęte przez ESH/ESC 2013 wartości progowe ciśnienia tętniczego, od których należy rozpocząć farmakoterapię, a tabela „Strategie leczenia u kobiet z nadciśnieniem” nie ułatwi pracy lekarzom klinicyzom. Z jednej strony autorzy wytycznych ESH/ESC 2013 zalecają rozważenie farmakoterapii u kobiet w ciąży z utrwalonym nadciśnieniem dopiero, gdy ciśnienie wynosi  $\geq 150/95$  mm Hg (podobnie jak w wytycznych PTNT 2011), argumentując to faktem, że korzyści z wcześniejszego leczenia nie są jednoznaczne. Z drugiej strony, pomimo braku dowodów, zdecydowano się na decyzję o rozważeniu wcześniejszego rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego przy wartościach  $\geq 140/90$  mm Hg m.in. u kobiet z nadciśnieniem tętniczym z powikłaniami narządowymi lub objawami w jakimkolwiek okresie ciąży (klasa IIb, poziom C). Na tym tle pozytywnie wyróżniają się wytyczne polskie, w których zamieszczono klarowną tabelę XII „Zasady postępowania hipotensyjnego u kobiet w ciąży” z pewnością nie budzącą wątpliwości, kiedy i jak leczyć w praktyce, a także, co niezwykle ważne, jakie wartości (SBP  $\geq 170$  lub DBP  $\geq 110$  mm Hg) są wskazaniem do hospitalizacji.

W wytycznych ESH/ESC 2013 pominięto ważne zagadnienie leczenia nefarmakologicznego u kobiet z nadciśnieniem w ciąży, co wydaje się dużym błędem, biorąc pod uwagę znaczne odrębności zmiany stylu życia w tym okresie. Jest to z pewnością kolejny punkt pozytywnie wyróżniający wytyczne PTNT 2011. W aktualnych polskich zaleceniach leczenie nefarmakologiczne rozszerzono o absolutny zakaz

spożywania alkoholu i palenia tytoniu oraz informację, iż nie należy zalecać ograniczenia spożycia soli w tej grupie kobiet.

Dość dużo miejsca w zaleceniach ESH/ESC 2013 zajęły wskazania i przeciwwskazania do stosowania kwasu acetylosalicylowego — być może należałoby rozważyć zamieszczenie takiego punktu także w przyszłych wytycznych PTNT.

Z praktycznego punktu widzenia zarówno w zaleceniach ESH/ESC 2013, jak i w wytycznych PTNT 2011 brakuje omówienia ważnego i kontrowersyjnego zagadnienia jakim jest leczenie nadciśnienia w połogu i z pewnością należałoby podać jasne wskazówki w przyszłych wytycznych.

## 6.6. Cukrzyca

U chorych na cukrzycę zarówno typu 1, jak i 2 często występują wysokie wartości BP, nierzadkim zjawiskiem jest również nadciśnienie zamaskowane [121], dlatego też 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie EKG u pacjentów z cukrzycą i prawidłowymi wartościami ciśnienia może się okazać użyteczną procedurą diagnostyczną. W częściach 4.2.6 oraz 4.3.4 wspomniano, że brakuje jednoznacznych dowodów potwierdzających ogólne korzyści z rozpoczęcia farmakoterapii przy wartościach SBP  $< 140$  mm Hg (ciśnienie wysokie prawidłowe), jak również korzyści z osiągnięcia wartości docelowych  $< 130$  mm Hg. Wynika to z braku odpowiednich badań właściwie oceniających te zagadnienia. Nie wyjaśniono również, kiedy należy rozpocząć leczenie nadciśnienia tętniczego i czy dążyć do niższych wartości docelowych u pacjentów z cukrzycą i powikłaniami mikronaczyniowymi (nerkowymi, ocznymi lub neurologicznymi). Odpowiednia terapia może zapobiegać lub opóźniać rozwój mikroalbuminurii, ale w badaniach dotyczących populacji chorych na cukrzycę nie udało się bezspornie dowieść, że zmniejszenie białkomoczu wiąże się z redukcją sercowo-naczyniowych twardych punktów końcowych (patrz także część 6.9) [274, 276, 329]. W badaniu *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) [508] nie wykazano wpływu leczenia hipotensyjnego na rozwój retinopatii cukrzycowej u pacjentów z nadciśnieniem i prawidłowymi wartościami BP, podobnie jak w badaniu *Diabetic REtinopathy Candesartan Trials* (DIRECT) [509], dotyczącym pacjentów z cukrzycą typu 1 i prawidłowymi wartościami BP. I wreszcie, nie wydaje się, aby leki hipotensyjne istotnie wpływały na zahamowanie neuropatii [510]. Dlatego też na podstawie wyników randomizowanych badań zaleca się rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej u chorych na cukrzycę przy średnich wartościach SBP  $\geq$

160 mm Hg. Leczenie zaleca się również u pacjentów z cukrzycą i średnim SBP  $\geq 140$  mm Hg. Należy dążyć do docelowych wartości utrzymujących się stale  $< 140$  mm Hg. Jak wspomniano w części 4.3.4.1, korzyści z wartości docelowych DBP 80–85 mm Hg potwierdzono w badaniach HOT oraz *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [290, 293]. Nie do końca wyjaśniono, jak bardzo poniżej 140 mm Hg należy obniżać SBP u chorych na cukrzycę, gdyż tylko w 2 dużych badaniach wykazujących zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą poprzez obniżenie SBP  $< 140$  mm Hg osiągnięto średnie wartości SBP na poziomie 139 mm Hg [270, 275]. Porównanie redukcji incydentów sercowo-naczyniowych w różnych badaniach wskazuje, że dla porównywalnych różnic SBP korzyści z bardziej intensywnego obniżania SBP stają się stopniowo coraz mniejsze, jeśli różnice SBP mieszczą się w dolnej części przedziału 139–130 mm Hg [314]. Badanie ACCORD [295], będące analizą *post-hoc* randomizowanych kontrolowanych badań i obserwacyjnego badania opartego na narodowym rejestrze prowadzonym w Szwecji, dostarczyło dowodów przeciwko obniżaniu SBP  $< 130$  mm Hg [326, 511, 512]. Zagadnienie leczenia pacjentów ze zwiększonym wydalaniem białka w moczu przedyskutowano w części 6.9.

Wybór terapii hipotensyjnej powinien się opierać na skuteczności i tolerancji leków. Na podstawie wyników metaanalizy wykazano użyteczność wszystkich klas leków hipotensyjnych [394], a przy indywidualnych wyborze leczenia należy się kierować obecnością chorób współistniejących. Ze względu na fakt, że terapia nadciśnienia u chorych na cukrzycę jest trudniejsza [324], większość osób we wszystkich badaniach została poddana leczeniu skojarzonemu i taki schemat terapii trzeba rozważyć, lecząc pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. Ze względu na większy wpływ inhibitorów RAS na wydalanie

białka z moczem (patrz część 6.9) [513] wydaje się rozsądne włączenie do terapii skojarzonej inhibitora ACE lub ARB. Jednak należy unikać jednoczesnego podawania 2 inhibitorów RAS (w tym również inhibitora reniny: aliskirenu) ze względu na podwyższone ryzyko hiperkalemii i pogorszenia funkcji nerek, które stwierdzono w badaniach ALTITUDE oraz ONTARGET [433, 463]. W takiej sytuacji użyteczne mogą być diuretyki tiazydopodobne i często są one stosowane łącznie z inhibitorami RAS. Wykazano również użyteczność antagonistów wapnia, zwłaszcza w skojarzeniu z inhibitorami RAS. Beta-adrenolityki, mimo potencjalnej możliwości pogorszenia wrażliwości na insulinę, w terapii skojarzonej są użyteczne w kontroli BP, zwłaszcza u pacjentów z CHD oraz z niewydolnością serca.

### 6.6.1. Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u pacjentów z cukrzycą zawarto w tabeli

**Zalecenia ESH/ESC 2013 dotyczące leczenia hipotensyjnego zasadniczo nie różnią się od zaleceń PTNT 2011. Wspomnieliśmy o lepszym doprecyzowaniu w zaleceniach ESH ciśnienia docelowego poniżej 140/85 mm Hg. Kwestię preferowania leków blokujących układ RAA postawiliśmy w zaleceniach PTNT mocniej, w formie wskazania, a nie jako możliwość do rozważenia. Oczywiście te drobne różnice mają charakter bardziej akademicki niż kliniczny, ponieważ większość pacjentów z cukrzycą wymaga 2 lub więcej leków hipotensyjnych, a więc zawsze będzie wśród nich lek blokujący układ RAA, a słaba kontrola ciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą jest większym problemem populacyjnym niż ewentualne, zbyt niskie ciśnienie docelowe.**

### 6.7. Zespół metaboliczny

Zespół metaboliczny definiuje się różnie ze względu na różne definicje otyłości centralnej, choć w 2009 r.

Strategie leczenia u pacjentów z cukrzycą			
Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo <sup>c</sup>
Obowiązkowo należy rozpoczynać farmakoterapię hipotensyjną u pacjentów z cukrzycą, u których SBP $\geq 160$ mm Hg, zdecydowanie zaleca się również rozpoczęcie farmakoterapii w przypadku SBP $\geq 140$ mm Hg	I	A	[275, 276, 290–293]
U pacjentów z cukrzycą zaleca się wartości docelowe SBP $< 140$ mm Hg	I	A	[270, 275, 276, 295]
U pacjentów z cukrzycą zaleca się wartości docelowe DBP $< 85$ mm Hg	I	A	[290, 293]
U pacjentów z cukrzycą mogą być zalecane i stosowane wszystkie klasy leków hipotensyjnych; można preferować inhibitory RAS, zwłaszcza w przypadku obecności białkomoczu lub mikroalbuminurii	I	A	[394, 513]
Zaleca się indywidualny dobór farmakoterapii z uwzględnieniem chorób współistniejących	I	C	–
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania 2 inhibitorów RAS; u pacjentów z cukrzycą należy unikać takiego połączenia	III	B	[433]

DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; RAS — układ renina–angiotensyna; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

Strategie leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i zespołem metabolicznym			
Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmien- nictwo
U wszystkich pacjentów z zespołem metabolicznym zaleca się zmiany stylu życia, zwłaszcza obniżenie masy ciała i aktywność fizyczną. Powyższe interwencje nie tylko poprawiają kontrolę BP, ale również składowe metaboliczne zespołu i opóźniają rozwój cukrzycy	I	B	[369, 519, 520]
Ponieważ zespół metaboliczny można uważać za stan „przedcukrzycowy” w leczeniu należy rozważyć zastosowanie jako leków preferowanych preparatów hipotensyjnych potencjalnie poprawiających, a przynajmniej nie pogarszających, wrażliwość na insulinę, do których należą inhibitory RAS i antagoniści wapnia. Beta-adrenolityki (z wyjątkiem beta-adrenolityków rozszerzających naczynia) i diuretyki należy rozważać jedynie jako leki dodatkowe, najlepiej w skojarzeniu z preparatem oszczędzającym potas	IIa	C	–
Zaleca się zastosowanie leków hipotensyjnych ze szczególną ostrożnością u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym, kiedy BP $\geq$ 140/90 mm Hg po odpowiednim okresie modyfikacji stylu życia i dążenia do BP < 140/90 mm Hg	I	B	[141]
Nie zaleca się leków obniżających BP u pacjentów z zespołem metabolicznym i prawidłowym wysokim BP	III	A	[277, 278]

BP — ciśnienie tętnicze; RAS — układ renina-angiotensyna

<sup>a</sup>Klasa zaleceń<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

przedstawiono tzw. definicję zharmonizowaną [514]. Wciąż trwają dyskusje, czy zespół metaboliczny stanowi użyteczne klinicznie rozpoznanie, głównie dlatego, że trudno udowodnić, iż zwiększa on moc predykcyjną indywidualnych czynników ryzyka [515, 516]. Wysokie prawidłowe BP i nadciśnienie tętnicze stanowią często występujące składowe zespołu metabolicznego [517], chociaż zespół metaboliczny często rozpoznaje się przy prawidłowych wartościach BP, co jest zgodne ze spostrzeżeniami, że nadciśnienie tętnicze, wysokie prawidłowe BP oraz nadciśnienie białego fartucha często współwystępują ze zwiększonym obwodem w talii oraz opornością na insulinę. Współistnienie nadciśnienia tętniczego z zaburzeniami metabolicznymi zwiększa ryzyko całkowite, dlatego zalecenia (część 4.2.3) zastosowania leków hipotensyjnych (po odpowiednim okresie modyfikacji stylu życia) u pacjentów z wartościami BP  $\geq$  140/90 mm Hg wśród osób z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami metabolicznymi należy realizować ze szczególną uwagą. Brakuje dowodów potwierdzających korzystny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe u pacjentów z zespołem metabolicznym i wysokimi prawidłowymi wartościami BP [277, 278]. Ponieważ zespół metaboliczny często traktuje się jako stan przedcukrzycowy, w leczeniu preferuje się preparaty, takie jak inhibitory RAS oraz antagoniści wapnia. Potencjalnie poprawiają one, a przynajmniej nie pogarszają, wrażliwość na insulinę, podczas gdy beta-adrenolityki (z wyjątkiem beta-adrenolityków o właściwościach rozszerzających naczynia) [407–409] oraz diuretyki można rozważać jako leki dodatkowe, najlepiej przyjmowane w małych dawkach. Przepisując diuretyki, trzeba rozważyć też zastosowanie preparatu oszczędzającego potas [409], gdyż dowiedziono,

że hipokaliemia pogarsza tolerancję glukozy [518]. U wszystkich osób z zespołem metabolicznym zaleca się zmiany stylu życia, zwłaszcza obniżenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej. Może to poprawić nie tylko kontrolę BP, ale również parametry metaboliczne, a także opóźnić rozwój cukrzycy [369, 519, 520].

#### 6.7.1. Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i zespołem metabolicznym zawarto w tabeli

**Podobnie jak w przypadku cukrzycy, zalecenie preferowania leków hipotensyjnych o korzystniejszym wpływie na insulinowrażliwość postawiliśmy w zaleceniach PTNT 2011 bardziej jednoznacznie niż w zaleceniach ESH/ESC 2013, ograniczając jednocześnie tę preferencję do leków blokujących RAA, z uwagi na bezpośrednie porównanie ryzyka rozwoju cukrzycy między sartanem z antagonistą wapnia w badaniu VALUE. Natomiast jako lek II rzutu wskazaliśmy jedynie antagonistę wapnia, a nie diuretyk tiazydowy. Warto dodać, że w przypadku powikłań sercowych u pacjentów z zespołem metabolicznym lekiem II rzutu powinien być beta-adrenolityk wazodylatacyjny (badanie GEMINI).**

### 6.10. Choroba naczyniowo-mózgowa

#### 6.10.1. Ostry udar mózgu

Wciąż trwają dyskusje, których przedmiotem jest postępowanie dotyczące regulacji BP w ostrej fazie udaru mózgu. Wyniki niewielkiego badania *Controlling Hypertension and Hypertension Immediately Post-Stroke* (CHHIPS) sugerują korzystny wpływ stosowania lisinoprilu lub atenololu u pacjentów z ostrym udarem mózgu i SBP > 160 mm Hg [542].

Podobne wnioski zawarto w badaniu *Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survival* (ACCESS) [543], którego autorzy sugerują korzyści z podawania kandensartanu przez 7 dni po ostrym udarze mózgu. Tę ostatnią hipotezę dokładniej oceniono w badaniu *Angiotensin-Receptor Blocker Candesartan for Treatment of Acute Stroke* (SCAST) [544], obejmującym ponad 2000 pacjentów z ostrym udarem mózgu. W badaniu SCAST stwierdzono neutralny wpływ na sercowo-naczyniowe punkty końcowe, w tym ponowny udar i nie wykazano istotnych korzyści w żadnej z badanych podgrup. Ostatnie badanie przeglądowe dostarcza użytecznej aktualizacji informacji na temat tego ważnego zagadnienia [545].

#### 6.10.2. Przebyty udar mózgu lub incydent przemijającego niedokrwienia mózgu

W częściach 4.2.6 oraz 4.3.4.2 omówiono dane z 3 głównych kontrolowanych placebo RCT dotyczących leczenia hipotensyjnego u pacjentów z niedawno dokonany (ale nie ostrym) udarem mózgu lub TIA [279, 296, 297], które zawierają w pewien sposób sprzeczne wyniki. Dotychczas nie potwierdzono, aby rozpoczęcie terapii przy wartościach BP mieszczących się w granicach wysokich prawidłowych pozwalało zapobiec nawrotom udaru mózgu, podobnie jak nie dowiedziono korzyści z obniżania BP < 130 mm Hg.

Ponieważ zapobieganie udarom mózgu stanowi najlepiej potwierdzoną korzyść z leczenia hipotensyjnego obserwowaną w prawie wszystkich dużych RCT oceniających wpływ różnych schematów leczenia, w celu prewencji udaru mózgu można stosować wszystkie schematy terapii hipotensyjnej, zakładając jej skuteczność [546]. Na podstawie metaanaliz i analiz regresji zasugerowano nieco większą sku-

teczność antagonistów wapnia w zapobieganiu udarom mózgu [284, 395, 421], jednak w 2 badaniach zanotowano korzyści z zastosowania diuretyków lub diuretyków w skojarzeniu z inhibitorem ACE w prewencji udaru mózgu [279, 296]. W pojedynczych badaniach i metaanalizach sugerowano również większy wpływ ochronny na układ sercowo-naczyniowy w przypadku stosowania ARB w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi [547, 548].

#### 6.10.4. Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i chorobą naczyniowo-mózgową zawarto w tabeli

**Nie ma różnic między aktualnymi zaleceniami ESH a PTNT dotyczącymi rozpoczęcia terapii hipotensyjnej i ciśnienia docelowego w prewencji wtórnej udaru mózgu. Natomiast prezentujemy zupełnie różne podejście do wyboru leków hipotensyjnych w tej sytuacji klinicznej. Zalecenia ESH/ESC 2013 przyjmują, że można stosować wszystkie grupy leków hipotensyjnych, o ile skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze. Tym samym zupełnie nie biorą pod uwagę metaanaliz wykazujących mniejszą redukcję ryzyka udaru mózgu w przypadku klasycznych beta-adrenolityków i zastrzeżeń hemodynamicznych wobec leków z tej grupy, dotyczących wpływu na ciśnienie centralne. Niezależnie od tej różnicy, zalecenia PTNT 2011, wskazując na preferowanie w prewencji wtórnej udaru diuretyków tiazydopodobnych lub sartanów, z możliwością dodania inhibitora ACE w tym pierwszym przypadku, wzięły pod uwagę właśnie badania dotyczące pacjentów, którzy już przebyli udar mózgu, a nie obserwacje o działaniu neuroprotektynym leków hipotensyjnych wynikające z badań nad populacją ogólną pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jak to uczyniono w zaleceniach ESH/ESC 2013.**

Strategie leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i chorobą naczyniowo-mózgową			
Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo
Nie zaleca się interwencji obniżających BP w ciągu pierwszego tygodnia po wystąpieniu ostrego udaru mózgu niezależnie od wartości BP, choć w przypadku bardzo wysokich wartości SBP należy zastosować wnikliwą ocenę kliniczną	III	B	[544, 545]
U pacjentów po przebytych udarze mózgu lub TIA zaleca się leczenie hipotensyjne, nawet jeśli wyjściowe wartości SBP mieszczą się w przedziale 140–159 mm Hg	I	B	[280, 296]
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym po przebytych udarze mózgu należy rozważyć jako wartości docelowe SBP < 140 mm Hg	IIa	B	[280, 296, 297]
U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym, po przebytych udarze mózgu lub TIA można rozważyć nieco wyższe graniczne wartości SBP jako graniczne przed rozpoczęciem leczenia i jako docelowe	IIb	B	[141, 265]
Wszystkie schematy leczenia mogą być stosowane jako zalecane w prewencji udaru mózgu pod warunkiem skutecznej redukcji BP	I	A	[284]

BP — ciśnienie tętnicze; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze; TIA — incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

## 6.11. Choroby serca

### 6.11.1. Choroba wieńcowa

Do powstania CHD przyczynia się wiele czynników, a jednym z ważniejszych jest wysokie, utrwalone BP, z krzywą korelacji przebiegającą bardziej stromo powyżej SBP ok. 140 mm Hg. W badaniu INTERHEART wykazano, że zaburzenia lipidowe odpowiadają za ok. 50% populacyjnego ryzyka wystąpienia zawału serca, a naciśnienie tętnicze za ok. 25% [553]. Niektóre czynniki ryzyka CHD, zwłaszcza SBP i DBP, ściśle wiążą się BMI [554], co potwierdza konieczność zahamowania aktualnej epidemii otyłości w populacji ogólnej.

W częściach 4.2.6 oraz 4.3.4.2 wspomniano, że RCT dotyczące leczenia hipotensyjnego nie dostarczyły jednoznacznych dowodów na to, że docelowa wartość SBP u pacjentów z naciśnieniem tętniczym i CHD powinna wynosić < 130 mm Hg, ani że leczenie hipotensyjne należy rozpoczynać przy wysokich prawidłowych wartościach BP. Przeciwnie, na podstawie wielu analiz obejmujących duży odsetek pacjentów z CHD, można stwierdzić, że zależność między osiąganymi wartościami BP a rokowaniem sercowo-naczyniowym przyjmuje kształt krzywej J [317, 318, 322, 323] i nie jest wykluczone, że jeśli zależność w kształcie krzywej J występuje, szczególnie może dotyczyć osób z istotnym zwężeniem naczyń wieńcowych. Zalecenie, aby obniżyć SBP do wartości < 140 mm Hg w pośredni sposób wzmacniają wyniki analizy *post-hoc* badania *INternational VErapamil SR/T Trandolapril* (INVEST), oceniającego pacjentów z CHD, na podstawie której wykazano w odległej obserwacji odwrotną zależność wyników leczenia i ścisłej kontroli SBP (np. < 140 mm Hg) [436].

Jeśli chodzi o wybór leków u pacjentów z naciśnieniem, dowiedziono większych korzyści ze stosowania beta-adrenolityków po zawale serca [284], czyli w sytuacji, w której potwierdzono również korzystne działanie inhibitorów ACE [555, 556]. Nadal można stosować wszystkie grupy leków hipotensyjnych [284]. Do preferowanych preparatów należą beta-adrenolityki i antagoniści wapnia, przynajmniej u osób z objawami dławicy piersiowej.

**Wytyczne terapii hipotensyjnej u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, szczególnie po zawale serca zawierają pewne istotne różnice w zaleceniach ESH/ESC 2013 i PTNT 2011. Zgadzać się z rekomendacją, że nie jest wskazane dalsze obniżanie ciśnienia u osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym, a ciśnienie docelowe w terapii hipotensyjnej wynosi poniżej 140/90 mm Hg, wskazaliśmy, że w praktyce pacjenci ci otrzymują po incy-**

**dencie wieńcowym beta-adrenolityk i inhibitor ACE niezależnie od wysokości ciśnienia celem redukcji ryzyka kolejnego incydentu. Ważne by nie forsować dużych dawek leków z tych grup w celu uzyskania ciśnienia poniżej 130/80 mm Hg. Druga różnica to bardziej szczegółowe wskazówki co do preferencji grup leków i konkretnych preparatów w obrębie grup u pacjentów z powikłaniami wieńcowymi w zaleceniach PTNT 2011. Jako leki I rzutu zalecono beta-adrenolityki i inhibitory ACE, z preferencją dla perindoprilu i ramiprilu, preparatów, co do których istnieje najwięcej danych z badań klinicznych. Preferowanie inhibitorów ACE spośród 2 grup leków blokujących układ RAA u pacjentów z naciśnieniem tętniczym i powikłaniami wieńcowymi jest zgodne z zaleceniami towarzystw kardiologicznych, a wspomniana wyżej metaanaliza Van Vark wzmacnia ten wybór. Stosunkowo nowym inhibitorem ACE, w przypadku którego są nowe dowody u pacjentów po zawale serca jest zofenopril, który obecnie zapewne znalazłby się wśród zalecanych preparatów. W razie nietolerancji inhibitorów ACE wskazaliśmy na konieczność zastosowania sartanu, decydując się na rekomendowanie nowszych preparatów sartanów w przypadku powikłań sercowych. Na pewno pozycję lidera w przypadku pacjentów wysokiego ryzyka z powikłaniami sercowo-naczyniowym należy, wśród sartanów, po badaniu ONTARGET przyznać telmisartanowi, co znalazło odzwierciedlenie w zaleceniach PTNT 2011.**

### 6.11.2. Niewydolność serca

Naciśnienie tętnicze uważa się za wiodący czynnik ryzyka przyczyniający się do rozwoju niewydolności serca, która aktualnie stanowi powikłanie związane z naciśnieniem tętniczym prawie tak często występujące jak udar mózgu [557]. Zapobieganie niewydolności serca stanowi jedną z największych korzyści, które można uzyskać poprzez zastosowanie leków hipotensyjnych [395], również u osób w bardzo podeszłym wieku [287]. Obserwacje te dotyczą diuretyków, beta-adrenolityków, inhibitorów ACE i ARB, podczas gdy antagonistów wapnia cechuje mniejsza skuteczność w badaniach porównujących grupy leków, przynajmniej w tych, w których stosowano je zamiast diuretyków [395]. W badaniu ALLHAT [448] stwierdzono, że inhibitor ACE działał mniej skutecznie niż diuretyk, ale badanie zaprojektowano w ten sposób, że wstępnie wycofywano diuretyk, z czego mógł wynikać niewielki wzrost wczesnych epizodów niewydolności serca. W badaniach *Prevention Regimen for Effectively Avoiding Secondary Strokes* (PROFESS) oraz *Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with*

*cardiovascular Disease* (TRANSCEND) [297, 558] nie wykazano, aby zastosowanie ARB przyczyniło się do obniżenia częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca w stopniu wyższym niż placebo (w tej grupie chorzy otrzymywali preparaty niewpływające na RAS), a w badaniu ONTARGET [463] lek z grupy ARB okazał się (nieistotnie) mniej skuteczny niż inhibitor ACE.

U pacjentów z niewydolnością serca często w wywiadzie występuje nadciśnienie tętnicze, ale wartości BP mogą się obniżyć w miarę rozwoju niewydolności serca, z dysfunkcją skurczową lewej komory. Tego typu chorych nie objęto jak dotąd badaniami typu RCT, z zamiarem oceny wpływu obniżania BP (z większości badań dotyczących nadciśnienia wyłączano pacjentów z niewydolnością serca). W tej grupie osób dowody potwierdzające korzyści ze stosowania beta-adrenolityków, inhibitorów ACE, ARB i antagonistów receptorów aldosteronu pochodzą z badań, w których podawano je raczej w celu zahamowania wpływu na serce nadmiernej stymulacji adrenergicznej oraz RAS niż obniżenia BP (i rzeczywiście w wielu z tych badań nie stwierdzano zmian wartości BP) [411]. Na podstawie metaanalizy 10 prospektywnych obserwacyjnych badań prowadzonych u pacjentów z niewydolnością serca stwierdzono, że wyższe wartości BP wiązały się z lepszym rokowaniem [559].

Nadciśnienie częściej występuje u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną EF lewej komory. Jednak w badaniach oceniających wyniki leczenia tej grupy u niewielu chorych obserwowano niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, prawdopodobnie dlatego, że pacjenci otrzymywali w ramach terapii podstawowej preparaty obniżające BP. W badaniu *Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function* (I-PRESERVE) [560] nie potwierdzono korzystnego wpływu ARB w postaci irbesartanu na zmniejszenie odsetka incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo. Jednak badany lek w randomizowany sposób dodawano do stosowanego wcześniej leczenia (w 25% zawierającego inhibitor ACE), aby zoptymalizować terapię, a wstępne wartości BP wynosiły jedynie 136/76 mm Hg, co dodatkowo nakazuje rozważyć, czy obniżanie SBP znacznie < 140 mm Hg może przynieść jakiegokolwiek korzyści.

**Kontrola ciśnienia tętniczego na ogół nie stanowi problemu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca. I w tym przypadku zalecenia PTNT 2011 dają bardziej szczegółowe wskazówki, co do preferencji grup leków i konkretnych preparatów**

**w obrębie grup w tej grupie pacjentów. Przy czym oparliśmy je na zaleceniach towarzystw kardiologicznych, ponieważ dokument ESH/ESC 2013 słusznie zauważa, że brakuje badań określających korzyści obniżenia ciśnienia za pomocą konkretnych grup leków u pacjentów z rozwiniętą niewydolnością serca. Jako leki I rzutu zalecono inhibitory ACE i beta-adrenolityki, a spośród tych ostatnich preparaty posiadające pozytywne dane z badań klinicznych w niewydolności serca. I tym razem w razie nietolerancji inhibitorów ACE wskazaliśmy na konieczność zastosowania jednego z sartanów, posiadających dowody z badań u pacjentów z niewydolnością serca.**

#### *6.11.5. Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i chorobą serca zawarto w tabeli*

#### **6.13. Dysfunkcja seksualna**

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zaburzenia funkcji seksualnych występują częściej niż u osób z prawidłowym BP, ale dostępne informacje w większości dotyczą mężczyzn. Zaburzenia erekcji uważa się za niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego i wczesny wskaźnik diagnostyczny subklinicznych lub jawnych powikłań narządowych [591]. Dlatego też pełny wywiad powinien obejmować również zagadnienia dotyczące funkcji seksualnych. Modyfikacja stylu życia może zmniejszyć zaburzenia erekcji [592]. W porównaniu ze starszymi lekami obniżającymi BP nowsze preparaty (ARB, inhibitory ACE, antagoniści wapnia, beta-adrenolityki rozszerzające naczynia) mają neutralny lub nawet korzystny wpływ na erekcję [593]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym można ostrożnie stosować inhibitory fosfodiesterazy-5, nawet jeśli chorzy przyjmują wiele leków (z możliwym wyjątkiem alfa-adrenolityków oraz przy braku stosowania azotanów) [594], co może poprawić współpracę dotyczącą terapii hipotensyjnej [595]. Badania dotyczące wpływu nadciśnienia i leczenia hipotensyjnego na funkcje seksualne u kobiet nie rozwijają się zbyt intensywnie i należy zachęcać do ich prowadzenia [596].

**Wskazówki dotyczące wyboru leków u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami potencji są zasadniczo zgodne w najnowszej edycji zaleceń europejskich i polskich. W zaleceniach PTNT 2011 nieco wierniej oparliśmy się na znanym stanowisku ESH z 2011 roku dotyczącym tego zagadnienia. Ponieważ zaburzenia erekcji uznane są w nim za wczesny wykładnik uszkodzeń narządowych o charakterze naczyniowym, zarekomendowaliśmy leki blokujące układ RAA jako leki I rzutu, tym bardziej,**

Strategie leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i chorobą serca			
Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmien- nictwo
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i CHD należy rozważyć jako docelowe wartości SBP < 140 mm Hg	IIa	B	[141, 265]
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i ostrym zawałem serca zaleca się stosowanie beta-adrenolityków. W przypadku innych postaci CHD można stosować wszystkie preparaty hipotensyjne, ale z przyczyn objawowych (bólę dławicowe) preferuje się beta-adrenolityki i antagonistów wapnia	I	A	[284]
U pacjentów z niewydolnością serca lub ciężką dysfunkcją lewej komory w celu zmniejszenia śmiertelności i częstości hospitalizacji zaleca się diuretyki, beta-adrenolityki, inhibitory ACE i/lub antagonistów receptorów mineralokortykoidowych	I	A	[411]
U pacjentów z niewydolnością serca i zachowaną EF brakuje dowodów na korzyści z leczenia hipotensyjnego <i>per se</i> lub zastosowania któregośkolwiek z poszczególnych leków. Jednak w tej grupie chorych, podobnie jak u osób z nadciśnieniem tętniczym i dysfunkcją skurczową lewej komory, należy rozważyć obniżenie SBP do wartości ok. 140 mm Hg. Należy też rozważyć leczenie objawowe (diuretyki w przypadku zastoiny, beta-adrenolityki w przypadku szybkiego rytmu itd.)	IIa	C	–
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i ryzykiem wystąpienia <i>de novo</i> lub nawrotu migotania przedsionków należy rozważyć zastosowanie inhibitorów ACE i ARB (oraz beta-adrenolityków i antagonistów receptorów mineralokortykoidowych w przypadku współistnienia niewydolności serca)	IIa	C	–
U wszystkich pacjentów z LVH zaleca się leczenie preparatami hipotensyjnymi	I	B	[458]
U pacjentów z LVH należy rozważyć rozpoczęcie leczenia jednym z preparatów o udowodnionej działaniu powodującym regresję LVH, np. inhibitorem ACE, ARB lub antagonistą wapnia	IIa	B	[580]

ACE — konwertaza angiotensyny, ARB — antagonist receptorów angiotensynowego; CHD — choroba wieńcowa; EF — frakcja wyrzutowa; LVH — przerost lewej komory; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

**że istnieją badania sugerujące korzystny wpływ leków o tym mechanizmie na funkcje seksualne. Jako lek II rzutu wskazaliśmy nebiwolol, beta-adrenolityk o unikalnej właściwości generowania syntezy tlenu azotu przez śródbłonek.**

#### 6.14. Nadciśnienie odporne

Nadciśnienie tętnicze definiuje się jako odporne, kiedy postępowanie terapeutyczne obejmujące odpowiednie zmiany stylu życia oraz leczenie diuretykiem i 2 innymi lekami hipotensyjnymi należącymi do różnych klas w optymalnych dawkach (ale niekoniecznie antagonistów receptora mineralokortykoidowego), nie pozwala na obniżenie SBP i DBP odpowiednio poniżej 140 i 90 mm Hg. W zależności od badanej populacji i zakresu przesiewowych badań medycznych częstość występowania opornego nadciśnienia tętniczego ocenia się na 5–30% całkowitej populacji osób z nadciśnieniem tętniczym, ale najbliższa rzeczywistej częstości wydaje się wartość 10%. Oporne nadciśnienie tętnicze wiąże się z wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych i nerkowych [597–600].

Można wyróżnić postać rzeczywiście opornego nadciśnienia tętniczego i postać tylko pozorną, inaczej rzekomą. Częstą przyczyną rzekomo opornego nadciśnienia tętniczego jest nieprzestrzeganie zaleconego schematu leczenia, zjawisko powszechnie odpowiadające za złą kontrolę wartości BP w populacji pacjentów z nadciśnieniem na całym świecie. Brak kontroli BP może jednak zależeć od 1) nadmiernej reakcji na procedurę pomiaru

BP, z podwyższonymi wartościami BP w pomiarach gabinetowych (a prawidłowymi poza gabinetem), 2) zastosowania zbyt wąskich mankietów i nieodpowiedniego ucisku naczyń oraz 3) pseudonadciśnienia wynikającego ze zwiększonej sztywności tętnic (częściej obserwowanej u osób w podeszłym wieku, zwłaszcza ze znacznym zwapnieniem tętnic), co uniemożliwia zamknięcie tętnic przedramienia.

Prawdziwe odporne nadciśnienie tętnicze może wynikać z: 1) czynników związanych ze stylem życia, takich jak otyłość lub znaczne zwiększenie masy ciała, nadmierne spożycie alkoholu (nawet w postaci epizodów upijania się), duże spożycie sodu, które mogą działać przeciwstawnie do stosowanych leków hipotensyjnych poprzez systemowe zwężenie naczyń, zatrzymywanie sodu i wody oraz, w przypadku otyłości, pobudzający układ współczulny wpływ oporności na insulinę i podwyższonego stężenia insuliny; 2) długotrwałego stosowania substancji wazopresyjnych lub zatrzymujących sód; 3) obturacyjnego bezdechu sennego (zazwyczaj, ale nie zawsze związanego z otyłością) [521] powodującego długotrwały wpływ zwężający naczynia, prawdopodobnie na skutek hipoksji w godzinach nocnych, pobudzenia chemoreceptorów i przerywania snu; 4) nierozpoznanej wtórnej postaci nadciśnienia oraz 5) zaawansowanego i nieodwracalnego uszkodzenia narządowego, szczególnie wpływającego na funkcję nerek oraz prowadzącego do istotnego zwiększenia stosunku grubości ściany do światła arterioli lub też obniżenia rozciągliwości dużych tętnic.



Prawidłowe postępowanie diagnostyczne w przypadku opornego nadciśnienia tętniczego wymaga szczegółowych informacji z wywiadu (w tym charakterystyki stylu życia), skrupulatnego badania przedmiotowego i badań laboratoryjnych w celu wykrycia czynników ryzyka, powikłań narządowych oraz nieprawidłowości metabolizmu glukozy, jak również zaawansowanej dysfunkcji nerek, znoszących (poprzez zatrzymanie sodu) wpływ leków obniżających BP. Należy zawsze rozważyć możliwość wtórnej przyczyny nadciśnienia tętniczego — pierwotny aldosteronizm może występować częściej niż uważano przed laty [601]. Wykazano również stosunkowo częste występowanie u osób w podeszłym wieku zwężenia tętnicy nerkowej o podłożu miażdżycowym. Należy też regularnie wykonywać ABPM, nie tylko w celu wykluczenia rzekomego nadciśnienia, ale także, aby ocenić ilościowo zakres podwyższonych wartości BP i wpływ modyfikacji leczenia [598, 602].

W praktyce klinicznej szczególnych trudności może przysporzyć stwierdzenie niestosowania się do zaleceń terapeutycznych, ponieważ 1) pacjent może udzielać mylących informacji oraz 2) metody pozwalające obiektywnie ocenić współpracę z chorym nie są powszechnie dostępne w codziennej praktyce. Kluczową rolę może odgrywać niezdrowy styl życia, podobnie jak wyrażane przez pacjenta negatywne odczucia wobec stosowania leków w ogóle. Ostatecznie lekarz prowadzący może być zmuszony, aby rozważyć zrezygnowanie z całej dotychczasowej terapii i rozpoczęcie leczenia na nowo z zastosowaniem prostszych schematów i ścisłej kontroli medycznej. Taki sposób podejścia może także pozwolić na uniknięcie bezużytecznego stosowania nieskutecznych leków. Chociaż hospitalizację z powodu nadciśnienia w większości krajów europejskich uważa się za niecelową, jednak może się okazać konieczne wdrożenie stosowania przez kilka dni leków hipotensyjnych pod ścisłą kontrolą.

Chociaż w niektórych przypadkach opornego nadciśnienia tętniczego można skutecznie obniżyć BP za pomocą zwiększanej dawki diuretyku (patrz poniżej), większość pacjentów wymaga stosowania więcej niż 3 leków. Analiza podgrup prowadzonych na szeroką skalę badań klinicznych i badań obserwacyjnych wykazała, że leki wszystkich klas o częściowo lub całkowicie różnym mechanizmie działania od stosowanych dotychczas 3 leków hipotensyjnych mogą obniżyć BP, przynajmniej u niektórych pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym [603]. Opisywano dobrą odpowiedź na zastosowanie antagonistów receptorów mineralokortykoidowych, np. spironolaktonu, nawet w niskich dawkach (25–50 mg/d.) lub eplerenonu, alfa-1-adrenolityku — doksazosyny,

a także zwiększanej dawki diuretyku [604–608], oraz zastosowanie diuretyku pętlowego zamiast tiazydu lub chlortalidonu przy upośledzonej funkcji nerek. Uwzględniając fakt, że w przypadku nadciśnienia opornego objętość krwi może być zwiększona [609], dodatkowe działanie, poza wpływem stosowanego uprzednio tiazydu lub diuretyku tiazydopodobnego, może wywierać amilorid, chociaż nie należy polecać tego preparatu u pacjentów z istotnie obniżoną wartością eGFR ze względu na ryzyko hiperkaliemii. Spadek BP w odpowiedzi na podanie spironolaktonu lub eplerenonu można przypisać obniżeniu stężenia aldosteronu, który w przypadku opornego nadciśnienia tętniczego często jest podwyższony na skutek „ucieczki” wydzielania aldosteronu po wstępnej redukcji spowodowanej zablokowaniem RAS [610] czy na skutek nierozpoznanego pierwotnego aldosteronizmu.

W odróżnieniu od wcześniejszych doniesień [611] nie potwierdzono skutecznego działania antagonistów receptorów endoteliny obniżającego wartości BP w przypadku opornego nadciśnienia tętniczego, a zastosowanie tych leków wiąże się z istotnymi działaniami niepożądanymi [612]. Nowe leki hipotensyjne (donory tlenu azotu, antagoniści wazopresyny, neutralne inhibitory endopeptydazy, inhibitory syntazy aldosteronowej itd.) wciąż znajdują się we wczesnej fazie badań [613]. Aktualnie nie są dostępne żadne inne nowe modele farmakoterapii opornego nadciśnienia tętniczego.

#### **6.14.1. Stymulacja baroreceptorów szyjnych**

Ostatnio opisano, że przewlekła stymulacja elektryczna zatoki szyjnej poprzez wszczepialne urządzenia obniża wartości SBP i DBP u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym [614–616]. Najbardziej znaczące wyniki uzyskano u pacjentów z bardzo wysokimi wartościami BP, obserwując obniżenie BP w pomiarach ambulatoryjnych utrzymujące się do 53 miesięcy [615]. Jednak odległą obserwacją objęto, jak dotąd, bardzo niewielką grupę chorych, dlatego też w celu potwierdzenia trwałej skuteczności procedury konieczne są dalsze badania dotyczące większej grupy pacjentów z podwyższonymi wartościami BP, nieodpowiadającymi na leczenie za pomocą wielu leków. Chociaż dotychczas nie stwierdzono wielu istotnych działań niepożądanych, a te które wystąpiły, miały charakter miejscowy (zakażenie, uszkodzenie nerwu, podrażnienie nerwu językowo-gardłowego itd.), aby potwierdzić bezpieczeństwo interwencji należy zgromadzić większą liczbę danych. Aktualnie bada się możliwości techniczne mające na celu zmniejszenie niedogodności związanych z chirurgiczną implantacją urządzenia stymulującego i wydłużenie żywotności baterii.

### 6.14.2. Denerwacja nerek

Wśród rozwijających się nefarmakologicznych metod leczenia opornego nadciśnienia tętniczego należy wymienić obustronne zniszczenie nerwów nerkowych, zlokalizowanych wzdłuż tętnic nerkowych, za pomocą przezskórnej ablacji prądem o wysokiej częstotliwości przeprowadzanej z użyciem cewników wprowadzanych przez tętnicę udową [617–621]. Uzasadnienie dla odnerwienia tętnic nerkowych stanowią obserwacje dotyczące wpływu układu współczulnego na opór naczyń nerkowych, uwalnianie reniny i reabsorpcję sodu oraz zwiększonego napięcia współczulnego w obrębie nerek i innych narządów u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [622–624], jak również presyjny wpływ nerkowych włókien aferentnych udokumentowany w badaniach eksperymentalnych u zwierząt [625, 626]. Jak wykazano, procedura pozwala na istotne obniżenie wartości BP uzyskiwanych w pomiarach gabinetowych, które utrzymuje się po roku obserwacji, a u niewielkiej grupy pacjentów także po 2 lub 3 latach od zabiegu odnerwienia. Obserwowano także ograniczone korzystne zmiany BP w pomiarach ambulatoryjnych i domowych oraz zmniejszenie intensywności leczenia hipotensyjnego [627], a w niektórych badaniach osiągnięto dodatkowe korzyści w postaci zmniejszenia sztywności tętnic, cofnięcia się LVH i dysfunkcji rozkurczowej, wykazano ochronny wpływ na nerki oraz poprawę tolerancji glukozy [628–630]. Poza rzadko występującymi powikłaniami związanymi z procedurą cewnikowania (miejscowy krwiak, rozwarstwienie naczynia itd.) nie opisywano żadnych poważnych działań niepożądanych ani pogorszenia funkcji nerek.

Aktualnie odnerwienie nerek stanowi obiecującą metodę, ale potwierdzenie jej bezpieczeństwa i trwałej skuteczności w porównaniu z optymalną farmakoterapią, wymaga uzyskania dodatkowych danych z dobrze zaprojektowanych długo trwających badań porównawczych. Ważnym zagadnieniem jest również poznanie czynników warunkujących skuteczność lub brak skuteczności denerwacji (charakterystyka pacjentów czy niepowodzenie sympatektomii nerkowej), które pozwoli uniknąć stosowania procedury u chorych, którzy prawdopodobnie nie odniosą z niej korzyści. Więcej szczegółów zawiera dokument przedstawiający stanowisko ESH dotyczące odnerwienia nerek [631].

**Denerwacja nerek stanowi pierwszą tak zaawansowaną pod względem badań klinicznych próbę zabiegowego leczenia nadciśnienia tętniczego, na obecnym etapie doświadczeń, nadciśnienia opornego na leczenie farmakologiczne.**

**W samych zaleceniach ESH/ESC 2013 poświęcono mało miejsca temu zagadnieniu, ale wsparte jest to bardzo wyważonym stanowiskiem ESH sprzed roku. Dokument ten wyraźnie podkreśla konieczność wykonania procedur potwierdzających rzeczywisty oporny charakter nadciśnienia tętniczego, daleko wykraczający poza prostą definicję, przed kwalifikacją do denerwacji, co powinno leżeć w gestii ośrodków specjalistycznych nadciśnienia tętniczego. Podobnie sam zabieg powinien być wykonywany w wyspecjalizowanych ośrodkach. Zmniejsza to szansę, że ta metoda, z którą środowiska hipertensjologów i kardiologów wiążą duże nadzieje, zostanie zaprzeczona poprzez nierozważną kwalifikację i nieefektywne wykonywanie zabiegu.**

### 6.14.4. Dalsza obserwacja pacjentów z nadciśnieniem opornym

Pacjentów z nadciśnieniem opornym należy ściśle monitorować. W stałych odstępach czasowych trzeba dokonywać pomiarów BP w gabinecie, a monitorowanie ambulatoryjne zlecać co najmniej raz w roku. Powinno się także rozważyć częste domowe pomiary BP i coroczną ocenę struktury oraz funkcji narządów (szczególnie nerek). Chociaż stosowanie antagonistów receptorów mineralokortykoidowych w niewielkich dawkach nie wiąże się z dużą liczbą działań niepożądanych, ich zastosowanie wymaga dość częstej oceny stężeń potasu i kreatyniny w osoczu, ponieważ u tych pacjentów może dochodzić do ostrego lub przewlekłego pogorszenia funkcji nerek, zwłaszcza przy towarzyszącym leczeniu inhibitorami RAS. Dopóki nie potwierdzono długotrwałej skuteczności oraz bezpieczeństwa odnerwienia nerek i stymulacji baroreceptorów szyjnych, powyższe procedury powinni wykonywać jedynie doświadczeni operatorzy, a diagnostykę i obserwację należy ograniczyć do wyspecjalizowanych ośrodków [631].

### 6.14.5. Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u pacjentów z nadciśnieniem opornym zawarto w tabeli

## 7. Leczenie współistniejących czynników ryzyka

### 7.1. Leki hipolipemizujące

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza obciążonych dodatkowo cukrzycą typu 2 lub zespołem metabolicznym, często występuje aterogenna dyslipidemia, charakteryzująca się podwyższonym

Strategie leczenia u pacjentów z nadciśnieniem opornym			
Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmiennictwo
W przypadku opornego nadciśnienia tętniczego zaleca się, aby lekarz prowadzący sprawdził, czy preparaty aktualnie stosowane w schemacie wielolekowym powodują obniżenie BP oraz zaprzestał ich stosowania w przypadku minimalnego lub braku wpływu hipotensyjnego	I	C	–
Przy braku przeciwwskazań należy rozważyć zastosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego, amiloridu i alfa-1-adrenolityku — doksazosyny	Ila	B	[604, 606, 607, 608]
W przypadku nieskuteczności farmakoterapii można rozważyć procedury inwazyjne, takie jak odnerwienie nerek i stymulację baroreceptorów szyjnych	Ilb	C	–
Do czasu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa odnerwienia nerek oraz stymulacji baroreceptorów szyjnych zaleca się pozostawienie powyższych procedur doświadczonym operatorom oraz ograniczenie diagnostyki i obserwacji do wyspecjalizowanych ośrodków	I	C	–
Zaleca się inwazyjne sposoby postępowania jedynie w przypadkach rzeczywiście opornego nadciśnienia tętniczego z klinicznymi wartościami SBP $\geq$ 160 mm Hg lub DBP $\geq$ 110 mm Hg oraz podwyższonymi wartościami BP potwierdzonymi na podstawie ABPM	I	C	–

ABPM — ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego; BP — ciśnienie tętnicze; DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

stężeniem triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL oraz niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL [12, 13, 648]. W badaniu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA) wykazano korzyści wynikające z dodania statyny do leczenia hipotensyjnego [649], co podsumowano w wytycznych ESH/ESC z 2007 r. [2]. Brak statystycznie istotnych korzyści w badaniu ALLHAT można przypisać niedostatecznemu obniżeniu stężenia cholesterolu (o 11% w badaniu ALLHAT *v.* 20% w badaniu ASCOT) [650]. Na podstawie kolejnych analiz danych z badania ASCOT wykazano, że dołączenie statyny do leczenia hipotensyjnego opartego na amlodipinie może zmniejszać częstość występowania pierwotnych incydentów sercowo-naczyniowych bardziej istotnie niż dołączenie statyny do leczenia hipotensyjnego atenololem [651]. Korzystny wpływ podawania statyny u pacjentów bez przebytego incydentu sercowo-naczyniowego [docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL < 3,0 mmol/l (115 mg/dl)] potwierdziły wyniki badania *Justification for Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) [652], w którym wykazano, że obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 50% u pacjentów z wyjściowymi wartościami < 3,4 mmol/l (130 mg/dl), ale podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego, zmniejsza o 44% występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. Uzasadnia to stosowanie statyn u osób z nadciśnieniem tętniczym obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Jak opisano szczegółowo w ostatnich wytycznych ESC/ESH [653], w przypadku obecności jawnej choroby niedokrwiennej serca istnieją pewne dowody potwierdzające konieczność stosowania statyn w celu osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu frakcji

LDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) [654]. Korzystny wpływ terapii statynami można również wykazać u osób po przebytych udarze mózgu, u których docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosi bezsprzecznie mniej niż 3,5 mmol/l (135 mg/dl) [655]. Otwarte dla przyszłych badań pozostaje pytanie, czy ta grupa chorych odniesie korzyści z docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl). Dotyczy to pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obciążonych niskim do umiarkowanego ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których dowody potwierdzające korzyści z podawania statyny pozostają niepewne [656].

## 7.2. Leczenie przeciwplatekcyjne

Wyniki dużej metaanalizy opublikowane w 2009 r. dowiodły, że podawanie ASA w profilaktyce wtórnej obniża bezwzględną częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych w większym stopniu niż zwiększa częstość występowania dużych krwawień [657]. Jednak w prewencji pierwotnej zależność między korzystnymi a niekorzystnymi działaniami kształtuje się odmiennie, gdyż bezwzględna redukcja incydentów sercowo-naczyniowych jest niewielka i tylko w małym stopniu przewyższa bezwzględną wzrost częstości poważnych krwawień. Bardziej zrównoważoną zależność korzystnych i niepożądanych działań ASA podawanego w ramach profilaktyki pierwotnej zaobserwowano w szczególnych grupach pacjentów. Wyniki dotychczasowych badań przeprowadzonych u osób z cukrzycą nie potwierdzały korzyści z podawania ASA, podczas gdy analiza dotycząca podgrupy uczestników badania HOT, w którym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w momencie randomizacji klasyfikowano na podstawie wartości eGFR, wykazała, że podawanie ASA wiąże się z tendencją w kierunku tym większego stopnia

Leczenie czynników ryzyka związanych z naciśnieniem			
Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Piśmien- nictwo
Zaleca się zastosowanie leczenia statyną u pacjentów z naciśnieniem tętniczym z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem sercowo-naczyniowym, dążąc do osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL < 3,0 mmol/l (115 mg/dl)	I	A	[649, 652]
W przypadku występowania objawów CHD zaleca się stosowanie leczenia statyną, dążąc do docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl)	I	A	[654]
U pacjentów z naciśnieniem tętniczym po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym zaleca się leczenie przeciwplatek, zwłaszcza ASA w niskich dawkach	I	A	[657]
Można również rozważyć stosowanie ASA u pacjentów z naciśnieniem tętniczym i upośledzoną funkcją nerek lub obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, przy prawidłowej kontroli BP	IIa	B	[658]
Nie zaleca się stosowania ASA w celu zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym u pacjentów z naciśnieniem tętniczym niskiego do umiarkowanego ryzyka, u których bezwzględne korzyści nie przewyższają ryzyka działań niekorzystnych	III	A	[657]
U pacjentów z naciśnieniem tętniczym i cukrzycą za cel leczenia hipoglikemizującego uważa się HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	I	B	[670]
U wątpliwych pacjentów w podeszłym wieku, dłużej chorujących na cukrzycę, z licznymi schorzeniami współistniejącymi, z wysokim ryzykiem należy rozważyć wartości docelowe HbA <sub>1c</sub> < 7,5–8,0%	IIa	C	–

ASA — kwas acetylosalicylowy; BP — ciśnienie tętnicze; CHD — choroba wieńcowa; HbA<sub>1c</sub> — hemoglobina glikowana; LDL — lipoproteiny o małej gęstości

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

redukcji incydentów sercowo-naczyniowych, im niższa jest wyjściowa wartość eGFR. Szczególnie istotną tendencję zaobserwowano u chorych z eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W tej grupie ryzyko krwawienia było najbardziej zrównoważone przez korzyści sercowo-naczyniowe [658]. Leczenie za pomocą ASA można wdrożyć jedynie w przypadku dobrze kontrolowanych wartości BP.

Podsumowując, można potwierdzić ponownie uprzednie zalecenia ESH/ESC z 2007 r. [2] — leczenie przeciwplatek, zwłaszcza w postaci ASA w małych dawkach, należy stosować u pacjentów z kontrolowanym naciśnieniem tętniczym, po przebytych incydentach sercowo-naczyniowych i rozważyć u osób z upośledzoną funkcją nerek i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Nie zaleca się stosowania ASA u chorych z naciśnieniem tętniczym z niskim do umiarkowanego ryzykiem, u których bezwzględne ryzyko korzystnych i niekorzystnych działań ASA jest zrównoważone. Warto podkreślić, że w ostatnio opublikowanej metaanalizie wykazano niższą częstość występowania raka oraz niższą śmiertelność wśród chorych leczonych za pomocą ASA (w porównaniu z warfaryną) w profilaktyce pierwotnej [659]. Jeśli te dodatkowe korzyści z działania ASA zostaną potwierdzone, może się to przyczynić do liberalizacji zaleceń dotyczących podawania leku. Zastosowanie małych dawek ASA w profilaktyce rzucawki omówiono w części 6.5.3.

#### 7.4. Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia czynników ryzyka związanych z naciśnieniem zawarto w tabeli

**Rekomendacje dotyczące leczenia pozahipotensyjnego zawierają zmiany, które polegają na rozszerzeniu wskazań do zastosowania statyn w prewencji pierwotnej u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym i ograniczeniu wskazań do zastosowania kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej jedynie do pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Zmiany te zostały już zasygnalizowane w dokumencie ESH 2009 i zdążyły znaleźć swoje miejsce w zaleceniach PTNT 2011. Paradoksalnie, u pacjentów z naciśnieniem tętniczym w prewencji pierwotnej istnieją podstawy do zastosowania statyn o najsilniejszym działaniu hipolipemizującym — rosuwastatyna (JUPITER) i atorwastatyna (ASCOT). Ponadto leki tej grupy wykazują niewielki efekt hipotensyjny. Warto pamiętać, że korzyści stosowania statyn są istotniejsze w skojarzeniu z nowszymi lekami hipotensyjnymi — antagonistą wapnia i inhibitorem ACE (ASCOT). Uważny czytelnik zaleceń ESH/ESC 2013 dostrzeże pewną niekonsekwencję w rozdziale dotyczącym stosowania statyn. W tekście rekomenduje się leki tej grupy w prewencji pierwotnej przy wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym, w tabeli podsumowującej zalecenia leczenia pozahipotensyjnego — przy ryzyku umiarkowanym do wysokiego, co jest bliższe aktualnego stanu wiedzy.**

## 11. Luki w dowodach i przyszłe próby kliniczne

Na podstawie przeglądu dowodów dostępnych do czasu powstania aktualnych wytycznych dotyczących nadciśnienia tętniczego, wydaje się, że wiele zagadnień terapeutycznych wymaga jeszcze wyjaśnienia, a dalsze badania mogą przynieść istotne korzyści:

1. Czy u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia należy stosować farmakoterapię hipotensyjną, nawet jeśli są obciążeni niskim do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym?
2. Czy pacjenci w podeszłym wieku z wartościami SBP 140–160 mm Hg wymagają zastosowania farmakoterapii hipotensyjnej?
3. Czy należy włączać farmakoterapię u pacjentów z nadciśnieniem białego fartucha? Czy w tej grupie można wyróżnić osoby wymagające lub niewymagające leczenia?
4. Czy należy rozpocząć terapię hipotensyjną u pacjentów z wysokim prawidłowym BP, a jeśli tak, to u których osób?
5. Jakie są optymalne wartości gabinetowe BP (tzn. najbezpieczniejsze i najlepiej chroniące), do których należy dążyć w grupach pacjentów o różnej charakterystyce klinicznej i demograficznej?
6. Czy strategie leczenia oparte na pozagabinetowych pomiarach BP przynoszą korzyści (redukcja zachorowalności i śmiertelności, mniej leków, mniej działań niepożądanych) w porównaniu z postępowaniem konwencjonalnym (kontrola BP w gabinecie lekarskim)?
7. Jakie są optymalne pozagabinetowe (domowe i ambulatoryjne) wartości BP, do których należy dążyć podczas terapii i czy wartości docelowe powinny być niższe lub wyższe u pacjentów z nadciśnieniem obciążonych wysokim ryzykiem?
8. Czy wartości ośrodkowego BP cechują się dodatkową wartością predykcyjną w odniesieniu do incydentów sercowo-naczyniowych u leczonych i nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym?
9. Czy inwazyjne sposoby leczenia nadciśnienia opornego są korzystniejsze w porównaniu z optymalną farmakoterapią i pozwolą na długotrwałą kontrolę BP oraz zmniejszenie współczynnika zachorowalności i incydentów zakończonych zgonem?
10. Czy terapia redukująca powikłania narządowe ma znaczenie rokownicze? Które pomiary lub ich kombinacje są najbardziej wartościowe?
11. Czy zmiany stylu życia, o których wiadomo, że wpływają na obniżenie BP, mogą również zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym?
12. Czy wywołane leczeniem hipotensyjnym obniżenie stopnia 24-godzinnej zmienności BP przynosi dodatkową ochronę przed incydentami sercowo-naczyniowymi?

13. Czy zmniejszenie BP znacząco redukuje ryzyko sercowo-naczyniowe w przypadku opornego nadciśnienia tętniczego?

Chociaż RCT pozostają metodą referencyjną rozwiązywania problemów klinicznych, nie można jednak oczekiwać, że przyniosą one w niedalekiej przyszłości rzeczywiste odpowiedzi na powyższe pytania. Odpowiedź na niektóre z nich, np. o zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych poprzez leczenie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, obciążonych niskim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych lub o redukcję częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych wskutek zmian stylu życia, mogą wymagać przeprowadzenia badań obejmujących tysiące osób obserwowanych przez długi czas. Inne, takie jak korzyści z farmakoterapii nadciśnienia białego fartucha czy znaczenia predykcyjnego wartości ośrodkowego w porównaniu z obwodowym ciśnieniem tętniczym, mogą wymagać znacznych wysiłków badawczych przynoszących w perspektywie niewielkie korzyści. Wydaje się rozsądne, przynajmniej w ciągu kolejnych kilku lat, aby w RCT skupić się na znaczących, jak również w miarę łatwo osiągalnych kwestiach, takich jak optymalne wartości BP uzyskane w trakcie terapii, wartości BP, przy których należy leczyć, wartości docelowe u osób w podeszłym wieku, zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności oraz odsetka incydentów sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem poprzez wdrożenie nowych sposobów terapii opornego nadciśnienia tętniczego oraz możliwe korzyści z leczenia osób obciążonych wysokim ryzykiem z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Inne ważne zagadnienia, np. wartość predykcyjną pozagabinetowych pomiarów BP oraz występowania powikłań narządowych, należy potraktować bardziej realistycznie i dołączyć do niektórych RCT zaplanowanych w niedalekiej przyszłości.

**To ciekawy rozdział, który uświadamia nam, że wiedza o terapii hipotensyjnej jest niepełna i w wielu kwestiach zasady terapii hipotensyjnej są intuicyjne. Przedstawioną listę luk w dowodach klinicznych można rozszerzyć o kolejne zagadnienia, na przykład, czy normalizacja dobowego profilu ciśnienia przynosi korzyści w zakresie twardych punktów końcowych, czy indywidualizacja terapii hipotensyjnej dostosowująca to leczenie do wpływu leków na choroby towarzyszące nadciśnieniu tętniczemu przynosi korzyści w zakresie twardych punktów końcowych. Autorzy zaleceń ESH/ESC 2013 słusznie zauważają, że uzyskanie definitywnej odpowiedzi na wiele z podanych pytań będzie trudne lub niemożliwe. Naszym zdaniem fakt ten nie zwalnia ekspertów piszących zalecenia od próby wskazania konkretnych rozwiązań jako bardziej prawdopodobnych, nawet jeżeli są one oparte na intuicji i zdrowym rozsądku.**