

# Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

Próba komentarza na temat zmian i ich zasadności

Andrzej Tykarski, Krystyna Widecka, Krzysztof J. Filipiak

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego mają duże znaczenie dla środowiska lekarskiego w Polsce, kształtując rutynowe postępowanie w zakresie terapii hipotensyjnej. Ten najnowszy dokument został ogłoszony 22 maja 2015 roku podczas XIV Konferencji pisma „Nadciśnienie Tętnicze”, a następnie ukazał się w pierwszym numerze na 2015 rok „Nadciśnienia Tętniczego w Praktyce” oraz w wersji angielskiej w „Arterial Hypertension”, a więc dwóch czasopism, które wyewoluowały z kończącego działalność oficjalnego organu Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) — pisma „Nadciśnienie Tętnicze”. Wiele nowych zagadnień poruszonych w zaleceniach było wynikiem kompromisu między opiniami tworzących zalecenia ekspertów–hipertensjologów.

Do tego grona włączono również ekspertów ze środowiska lekarzy rodzinnych, aby nadać zaleceniom charakter praktyczny. Zwarty charakter Zaleceń PTNT 2015 nie pozwalał na wyjaśnienie przyczyn przyjęcia określonego stanowiska, dotyczącego wielu omawianych w dokumencie zagadnień w zakresie diagnostyki i terapii nadciśnienia tętniczego. W prezentowanym artykule jako Koordynator Zaleceń próbuję opatrzyć komentarzem te właśnie najbardziej dyskutowane w gronie ekspertów zagadnienia, ze szczególnym uwzględnieniem zmian w porównaniu z wersją zaleceń PTNT sprzed 4 lat i próbą ich oceny, mając na względzie poglądy prezentowane przez polskie środowisko hipertensjologiczne na licznych konferencjach w Polsce, ale także kilka nowości, które pojawiły się w ciągu 6 miesięcy od ogłoszenia zaleceń. Komentarze te nie mają jednak charakteru stanowiska PTNT, a są jedynie wyrażeniem prywatnych opinii autora.

W komentowanych zaleceniach PTNT 2015 ograniczyłem się do zasad terapii nadciśnienia, ponieważ za tę część tekstu byłem szczególnie odpowiedzialny.

Aby podnieść wartość praktyczną artykułu, w komentarzach odniosłem się także do zagadnienia „efektu klasy”, czyli wyboru leku w obrębie grupy leków, ponieważ zalecenia PTNT 2015 jeszcze szerzej podjęły to wyzwanie, w odróżnieniu do dokumentu *European Society of Hypertension* (ESH) z 2013 roku, które z zasady unikają tego tematu. Tekst zaleceń wydrukowano czcionką zwykłą, a komentarz — pogrubioną.

Andrzej Tykarski

*Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2015; 2: 71–94*

---

## Wprowadzenie

---

Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) oddaje w Państwa ręce kolejną edycję wytycznych dotyczących zasad postępowania w nadciśnieniu tętniczym.

W ciągu czterech lat, które upłynęły od ogłoszenia poprzednich zaleceń PTNT (2011 rok), opublikowano wyniki wielu ważnych badań i metaanaliz, w których oceniano leczenie hipotensyjne. Ich wyniki rozszerzyły zakres informacji dostępnych w tym czasie, modyfikując niektóre z wcześniejszych koncepcji, między innymi zasady leczenia nadciśnienia tętniczego opornego i wtórnego, w tym leczenia zabiegowego.

Niniejszy dokument bazuje w głównej mierze na zaleceniach PTNT z 2011 roku oraz uwzględnia część zmian, uznanych przez autorów za słuszne, zawartych w nowych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) z 2013 roku.

Nowością zaleceń PTNT 2015 jest próba nadania tej edycji zaleceń charakteru praktycznego, z uwzględnieniem realiów polskich w zakresie diagnostyki i farmakoterapii.

W tabelach podsumowujących podstawowe zasady terapii nadciśnienia tętniczego w szczególnych grupach pacjentów ze względów dydaktycznych wprowadzono podział na trzy kolory „światła drogowych” w sposób uproszczony odpowiadające typowym klasom zaleceń z uwzględnieniem siły dowodów naukowych, ale także, w większym stopniu niż ma to miejsce w wytycznych ESH/ESC 2013, oddający opinie ekspertów.

Kolory te oznaczają:

**zielony** — zalecenie określonego postępowania na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych, ewentualnie na jednoznacznej opinii ekspertów wynikającej z codziennej praktyki klinicznej;

**żółty** — sugestię zasadności określonego postępowania, mimo braku lub niejednoznacznych dowodów z badań naukowych, opartą na opinii większości ekspertów wynikającej ze zdrowego rozsądku i osobistego doświadczenia klinicznego;

**czerwony** — zalecenie szkodliwości określonego postępowania na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych lub braku uzasadnienia określonego postępowania.

## 4. Postępowanie terapeutyczne

### 4.1. Ogólne cele i zasady leczenia

Podstawowym celem terapii pacjenta z nadciśnieniem tętniczym jest zmniejszenie śmiertelności oraz globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych. W szczególności leczenie nadciśnienia tętniczego powinno prowadzić do obniżenia BP do wartości uznanych za docelowe u osób z nadciśnieniem tętniczym lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Wynika to z licznych obserwacji wskazujących, że skuteczne obniżenie BP zmniejsza ryzyko powikłań w układzie sercowo-naczyniowym, zwłaszcza udaru oraz ostrych incydentów wieńcowych, a także opóźnia progresję choroby nerek. Jednocześnie globalna strategia leczenia pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinna obejmować skorygowanie wszystkich pozostałych, modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

#### 4.1.1. Rozpoczynanie terapii hipotensyjnej

W przypadku stwierdzenia nadciśnienia 3. (BP  $\geq$  180 i/lub 110 mm Hg) lub 2. stopnia (BP  $\geq$  160 i/lub 100 mm Hg) potwierdzonego co najmniej dwoma pomiarami, odpowiednio na jednej lub dwóch wizytach lekarskich, należy, obok niezbędnego postępowania niefarmakologicznego, niezwłocznie podjąć leczenie farmakologiczne, a pełną ocenę profilu ryzyka przeprowadzić w następnej kolejności.

Przy wartościach BP odpowiadających nadciśnieniu tętniczemu 1. stopnia (BP 140–159/90–99 mm Hg) należy wdrożyć postępowanie niefarmakologiczne, a decyzja o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego powinna zostać podjęta po dokonaniu pełnej stratyfikacji ryzyka pacjenta i ocenie efektów postępowania niefarmakologicznego, a w przypadku ryzyka sercowo-naczyniowego niskiego do umiarkowanego — po dodatkowej weryfikacji rozpoznania nadciśnienia tętniczego za pomocą ABPM. Oznacza to, że można nie podejmować farmakoterapii hipotensyjnej u osób z nadciśnieniem białego fartucha, a jedynie zalecić zmiany stylu życia i okresową kontrolę ABPM, ponieważ u tych osób częściej dochodzi do rozwoju rzeczywistego nadciśnienia tętniczego. Mimo niewielu dowodów na korzyści terapii hipotensyjnej u osób z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, przytoczone w wytycznych ESH/ESC 2013 argumenty (1. wstrzymanie rozpoczęcia terapii prowadzi z czasem do wzrostu globalnego ryzyka, które jest trudne do odwrócenia; 2. indywidualnie dobrane leki hipotensyjne są długofalowo skuteczne i dobrze tolerowane; 3. dostępność tanich leków hipotensyjnych zapewnia dobry stosunek kosz-

tów do korzyści), skłaniają do podjęcia w określonym momencie decyzji o leczeniu farmakologicznym.

W przypadku potwierdzenia nadciśnienia tętniczego 1. stopnia u osoby w podeszłym wieku decyzja o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego powinna być ostrożniejsza i nie ma ona charakteru obligatoryjnego z uwagi na fakt, że dowody na korzyści terapii hipotensyjnej w tej grupie wiekowej pochodzą z badań, do których kwalifikowano pacjentów z nadciśnieniem tętniczym co najmniej 2. stopnia. Z kolei pacjenci w podeszłym wieku stanowili znaczący odsetek chorych w wielu dużych badaniach klinicznych wykazujących korzyści terapii hipotensyjnej.

Zalecenia ESH/ESC z 2013 roku zawierają sugestię, by u osób młodych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym 1. stopnia ograniczyć leczenie nadciśnienia do zmian stylu życia, z uwagi na brak dowodów na korzyści terapii hipotensyjnej w tej grupie wiekowej oraz często prawidłowe ciśnienie centralne w aorcie u tych osób. Wydaje się, że decyzja o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego powinna być podejmowana u tych pacjentów indywidualnie na podstawie oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, ewentualnego pomiaru ciśnienia centralnego i obligatoryjnie po weryfikacji rozpoznania nadciśnienia tętniczego za pomocą ABPM.

Podtrzymano zasadę braku konieczności rutynowego wdrażania farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z wysokim prawidłowym BP (130–139/85–89 mm Hg), niezależnie od obecności zespołu metabolicznego, towarzyszącej cukrzycy i/lub chorób układu sercowo-naczyniowego (choroba niedokrwienna serca, przebyte zawał serca lub udar mózgu). W tych ostatnich przypadkach może zaistnieć konieczność zastosowania leków o działaniu hipotensyjnym z innych wskazań (prewencja wtórna zawału serca, leczenie niewydolności serca, nefroprotekcja).

Zasady rozpoczynania terapii przedstawiono na rycinie 2.

**W Zaleceniach PTNT 2015 wprowadzono, wzorem zaleceń ESH 2013, jako podstawowe wskazanie do wykonania ABPM wykluczenie nadciśnienia białego fartucha u osób z nadciśnieniem tętniczym I. stopnia w pomiarach gabinetowych, ograniczając to wskazanie do pacjentów z niskim i umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Mimo to nadano temu wskazaniu znacznie większą rangę, dodając, że na ABPM opiera się potwierdzenie rozpoznania nadciśnienia tętniczego u takich pacjentów. W konsekwencji, nowością tych zaleceń jest to, że wskazanie do rozpoczęcia farmakoterapii hipotensyjnej u osób z nadciśnie-**

Sytuacja kliniczna	Wartość BP [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe BP 130–139/85–89	Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia 140–159/90–99	Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia 160–179/100–109	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia ≥ 180/110
<b>Postępowanie niefarmakologiczne i farmakoterapia hipotensyjna</b>				
Brak czynników ryzyka	Bez interwencji	Modyfikacja stylu życia • po 3 miesiącach, gdy BP ≥ 140/90 weryfikacja ABPM • następnie farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 2. wizyty	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty
1–2 czynniki ryzyka	Modyfikacja stylu życia			
≥ 3 czynniki ryzyka	Modyfikacja stylu życia	Modyfikacja stylu życia • po 3 miesiącach, gdy BP ≥ 140/90 weryfikacja ABPM • następnie farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 2. wizyty	
Powikłania narządowe, cukrzyca, PChN 3	Modyfikacja stylu życia*	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty	
Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego/ PChN ≥ 4	Modyfikacja stylu życia*	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty	

**Rycina 2.** Zasady wdrażania leczenia hipotensyjnego w zależności od wartości ciśnienia tętniczego oraz globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego

\*W przypadku wysokiego prawidłowego BP często wskazana jest farmakoterapia lekami o działaniu hipotensyjnym z innych wskazań niż wysokość BP (terapia powikłań sercowych, prewencja sercowo-naczyniowa, nefroprotekcja)

PChN 3 — przewlekła choroba nerek w 3 stadium (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); PChN ≥ 4 — przewlekła choroba nerek od 4 stadium (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

niem tętnicznym I. stopnia w pomiarach gabinetowych uwarunkowane jest potwierdzeniem rozpoznania w ABPM. Stanowi to istotną różnicę w stosunku do zaleceń ESH 2013, które wskazują na konieczność terapii hipotensyjnej u takich chorych, mimo braku potwierdzenia rozpoznania w ABPM. Z kolei ograniczenie tej zasady, a więc i konieczności wykonania ABPM do pacjentów z niskim i umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym, wynika z jednej strony z realiów ekonomicznych, a z drugiej z przekonania, że w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, czyli w praktyce z uszkodzeniami narządowymi, prawdopodobieństwo rozpoznania rzeczywistego nadciśnienia tętniczego na podstawie pomiarów gabinetowych jest znacznie większe.

Drugą istotną różnicą między zleceniami PTNT 2015 i ESH 2013 jest mniej radykalne podejście do kwestii braku wskazań do leczenia izolowanego nadciśnienia skurczowego u osób młodych. Mimo że u tych osób ciśnienie centralne jest często w normie, a podatność aorty prawidłowa, to muszą istnieć czynniki, które sprawiają, że ciśnienie obwodowe jest u nich podwyższone, a znane mechanizmy patofizjologiczne wskazują, że taki stan przekłada się na rozwój nadciśnienia skurczowo-rozkurczowego. Brak dowodów na korzyści terapii hipotensyjnej u osób młodych nie jest

dostatecznym powodem do zaniechania terapii, ponieważ nie ma takich dowodów również u osób z nadciśnieniem tętnicznym I. stopnia w podeszłym wieku, a mimo to zalecane jest rozważenie farmakoterapii hipotensyjnej.

Najwięcej konsternacji może budzić zalecenie jedynie leczenia niefarmakologicznego u pacjentów z ciśnieniem tętnicznym (BP) wysokim prawidłowym i chorobą niedokrwienną serca lub niewydolnością serca. Warto zwrócić uwagę na przypis dotyczący tej sytuacji w tabeli V. Jest oczywiste, że tacy pacjenci muszą otrzymać leki o udowodnionym wpływie na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (inhibitor konwertazy angiotensyny, β-adrenolityk), które jednocześnie są lekami hipotensyjnymi, jednak dawkowanie tych leków nie jest już determinowane koniecznością uzyskania wartości BP < 130/80 mm Hg.

W odróżnieniu do zaleceń ESH 2013 roku uznano, że w przypadku prawidłowo rozpoznanego (po 2 pomiary na 2 wizytach) nadciśnienia tętniczego 2. stopnia należy od razu rozpocząć farmakoterapię, ponieważ sama zmiana stylu życia nie daje szansy normalizacji BP.

#### 4.1.2. Docelowe ciśnienie tętnicze

Docelowe BP to wartość graniczna, poniżej której staramy się utrzymywać BP pacjenta w trakcie optymalnej terapii hipotensyjnej. Dopiero osią-

gnięcie takich wartości BP zwalnia z konieczności intensyfikacji leczenia hipotensyjnego. Zalecenia dotyczące docelowego BP podlegały częstym zmianom w miarę ukazywania się wyników dużych badań klinicznych porównujących korzyści wynikające z dążenia do różnych wartości docelowych BP w terapii hipotensyjnej. Aktualne analizy wskazują, że optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się poprzez obniżenie BP do wartości poniżej 140/90 mm Hg u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w tym u pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca, przebytym zawałem serca lub udarem mózgu. Ta istotna zmiana w podejściu do docelowego BP u pacjentów z wysokim wyjściowym ryzykiem sercowo-naczyniowym, która nastąpiła w 2009 roku i została utrzymana również w tych zaleceniach, jest związana między innymi z zaobserwowaniem w wielu dużych badaniach klinicznych zjawiska krzywej *J*, czyli relatywnie wyższego ryzyka sercowo-naczyniowego przy osiągnięciu zbyt niskich wartości BP podczas terapii hipotensyjnej. Natomiast u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym docelowe wartości BP powinny być osiągnięte szybciej.

Od ustalonej wartości docelowego BP istnieją dwa wyjątki. U pacjentów z cukrzycą zalecane docelowe BP to wartości poniżej 140/85 mm Hg. Wynika to ze szczególnego nagromadzenia analiz dotyczących wartości BP, które zapewniają najmniejsze ryzyko sercowo-naczyniowe (tzw. punkt przegięcia — *nadir*) w tej grupie pacjentów (badania ACCORD, HOT i INVEST). U pacjentów po 80. roku życia zaleca się ostrożniejsze obniżanie SBP do wartości poniżej 150 mm Hg, co wynika bezpośrednio z ustalonego docelowego SBP w protokole badania HYVET, jedyne udane badania kliniczne w tej grupie wiekowej.

U pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym zaleca się obniżenie SBP poniżej 140 mm Hg, jednak z uwagi na niskie wartości DBP, podeszły wiek większości pacjentów z tym typem nadciśnienia i mniej radykalne podejście do terapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia w podeszłym wieku, dążenie do osiągnięcia docelowego SBP nie powinno wiązać się z obniżeniem DBP do wartości bardzo niskich (< 65 mm Hg).

**Zmiana docelowych wartości BP u pacjentów z cukrzycą do wartości < 140/85 mm Hg nie wymaga komentarza. Natomiast druga nowość tych zaleceń w zakresie docelowego BP [wskazanie, że u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym osiągnięcie docelowego ciśnienia skurczowego (SBP) < 140 mm Hg nie powinno**

**prowadzić do nadmiernego obniżenia ciśnienia rozkurczowego (DBP)] wiąże się z faktem, że patofizjologicznie krzywa *J* wiąże się z tym ostatnim parametrem z uwagi na konieczność utrzymania przepływu wieńcowego w fazie rozkurczu lewej komory serca. Badania epidemiologiczne wskazują, że przy danym SBP ryzyko sercowo-naczyniowe jest odwrotnie proporcjonalne do DBP. Obowiązująca od 2009 roku zasada stałego docelowego BP w terapii hipotensyjnej < 140/90 mm Hg u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może wkrótce zostać poddana weryfikacji. Pierwszy komunikat dotyczący dużego amerykańskiego badania SPRINT wskazuje, że redukcja ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych była większa u pacjentów, u których osiągnięto docelowe SBP < 120 mm Hg niż u tych, u których docelowe SBP wynosiło < 140 mm Hg.**

#### 4.2. Leczenie nefarmakologiczne

Leczenie nefarmakologiczne nadciśnienia tętniczego polega na wdrożeniu zmian stylu życia, które istotnie obniżają wartości BP u osób z podwyższonym BP, zwiększają skuteczność leczenia farmakologicznego oraz, prawdopodobnie, mogą zredukować ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i zapobiegać rozwojowi nadciśnienia tętniczego u osób obciążonych rodzinnie. Jednak, z uwagi na słabe stosowanie się do zaleceń zmian stylu życia przez pacjentów, ich formalne zalecenie nigdy nie powinny opóźniać rozpoczynania farmakoterapii u pacjentów z grupy dużego ryzyka.

Na leczenie nefarmakologiczne składają się: normalizacja masy ciała, zachowanie odpowiedniej diety ze zmniejszeniem spożycia tłuszczów, zwłaszcza nasyconych, ograniczenie spożycia alkoholu i soli, a ponadto zaprzestanie palenia tytoniu i zwiększenie systematycznej aktywności fizycznej.

**Brak istotnych zmian i nowości w zakresie zalecanych zmian stylu życia nie osłabia ich znaczenia. Nadal są to pierwsze, obowiązkowe zalecenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, tym ważniejsze, im młodszy jest pacjent i im więcej występuje u niego metabolicznych czynników ryzyka.**

#### 4.3. Leki hipotensyjne

Wybór leku/leków hipotensyjnych powinien uwzględniać: wpływ leku na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, istniejące subkliniczne uszkodzenia narządowe, obecność powikłań sercowo-naczyniowych, a także innych chorób towarzyszących, wiek i płeć chorego, możliwość interakcji lekowych i działań niepożądanych, koszt leków i możliwości fi-

nansowe pacjenta, a także wcześniejsze doświadczenie lekarza w terapii. Choć korzyści terapii hipotensyjnej w zakresie redukcji śmiertelności i ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w znaczącym stopniu zależą od obniżenia BP *per se*, to grupy leków hipotensyjnych dzieli się na podstawowe i inne, które nie posiadają tego statusu. Kryterium podziału stanowi istnienie lub brak dużych badań klinicznych wykazujących istotne korzyści w zakresie redukcji śmiertelności i ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych leków z danej grupy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Ponadto utrzymane zostało stanowisko przyjęte w poprzednich wytycznych PTNT, że opublikowane w ostatnich latach, w tym także po 2011 roku, wyniki dużych badań klinicznych i metaanaliz w nadciśnieniu tętniczym, a także przesłanki patofizjologiczne i różnice farmakologiczne sugerują możliwość braku efektu klasy i/lub większą przydatność kliniczną określonych preparatów w grupach leków hipotensyjnych, zarówno podstawowych, jak i pozostałych, w określonych sytuacjach klinicznych, co zasygnalizowano w omówieniu poszczególnych grup leków, sytuacji szczególnych w nadciśnieniu tętniczym oraz tabeli indywidualizacji terapii hipotensyjnej.

#### 4.3.1. Podstawowe grupy leków

W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym, a także w większości przypadków nadciśnienia tętniczego powikłanego lub z chorobami towarzyszącymi, za wyjątkiem nadciśnienia w ciąży, terapię hipotensyjną należy rozpocząć od preparatów z pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych, tak zwanych leków I rzutu, w przypadku których udowodniono korzystny wpływ na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Są to: diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne,  $\beta$ -adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) oraz leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny II, zwane potocznie sartanami (ARB, *angiotensin receptor blockers*). Zgodnie z przedstawionym wyżej stanowiskiem na temat różnic między lekami w obrębie grup utrzymano wskazanie preferowanych podgrup w obrębie niektórych podstawowych klas leków w terapii hipotensyjnej (tab. XIII).

**Preparatami I rzutu w Zaleceniach PTNT 2015 pozostały leki z 5 podstawowych grup, od lat posiadających ten status w Europie. Jednak utrzymano ustanowioną w Zaleceniach PTNT 2011 zasadę preferowania w ich obrębie 3 z tych grup: diuretyków tiazydowych,  $\beta$ -adrenolityków i antagonistów wapnia, pewnych podgrup — diurety-**

**Tabela XIII.** Podstawowe grupy leków w terapii nadciśnienia tętniczego

5 głównych grup leków hipotensyjnych
<ul style="list-style-type: none"> <li>o udowodnionym wpływie na rokowanie</li> <li>stosowane w monoterapii</li> <li>zalecane w leczeniu skojarzonym</li> </ul>
diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne)
$\beta$ -adrenolityki (preferowane wazodylatacyjne)
antagoniści wapnia (preferowani dihydropirydynowi)
inhibitory konwertazy angiotensyny
leki blokujące receptor AT1 (sartany)

**ków tiazydopodobnych,  $\beta$ -adrenolityków wazodylatacyjnych i dihydropirydynowych antagonistów wapnia. Preferencje te dotyczą szczególnie monoterapii lub rozpoczęcia terapii farmakologicznej.**

##### 4.3.1.1. Leki moczopędne tiazydowe/tiazydopodobne

Leki moczopędne tiazydowe/tiazydopodobne należą do podstawowych leków w monoterapii, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, po 80. roku życia (indapamid) i po przebytych udarze mózgu. Często stosowane w terapii złożonej dwulekowej nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza przy towarzyszącej cukrzycy, u chorych z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek lub ze współistniejącą objawową niewydolnością serca oraz stanowią niezbędny składnik terapii trójlekowej nadciśnienia tętniczego wyższych stopni. Należy podkreślić, że pełny efekt hipotensyjny diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych występuje dopiero po kilkunastu dniach leczenia. W ostatnich latach pojawiły się przesłanki, że preferowanymi lekami wśród diuretyków powinny być preparaty tiazydopodobne (chlortalidon, indapamid) ze względu na więcej dowodów na korzyści w zakresie prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego w dużych badaniach klinicznych (ALLHAT, ADVANCE, HYVET, PATS), małą przydatność hydrochlorotiazydu w monoterapii w stosowanych obecnie mniejszych dawkach 12,5–25 mg (słabszy i krótkotrwały efekt hipotensyjny) i korzystniejszy profil metaboliczny, chociaż najnowsza metaanaliza nie potwierdziła tej ostatniej różnicy. Wymienione dwa preparaty z podgrupy diuretyków tiazydopodobnych zapewniają możliwość wyboru w zależności od oczekiwanego efektu diuretycznego, od umiarkowanego (indapamid) do silnego (chlortalidon).

**Pierwsze sygnały kwestionujące przydatność klasycznych diuretyków tiazydowych w terapii hipotensyjnej napłynęły ze Stanów Zjednoczonych,**

a więc z kraju, w którym w zaleceniach JNC7 rekomendowano rozpoczęcie terapii hipotensyjnej u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym zawsze od tej grupy leków. Stanowisko to zostało złagodzone w zaleceniach JNC8. W odniesieniu do hydrochlorotiazydu 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 i wsp. dotyczącej tego ostatniego zagadnienia eksperci uznali, że przesłanki są na tyle silne, by rekomendować diuretyki tiazydopodobne jako leki preferowane spośród leków moczopędnych. W praktyce, w warunkach polskich, w razie wskazań do diuretyku tiazydowego oznacza to sugestię rozpoczęcia terapii hipotensyjnej od indapamidu. Indapamid zaistniał w wielu udanych wielośrodkowych badaniach klinicznych. Konsekwencją tego jest wskazanie dodatkowo indapamidu jako diuretyku z wyboru w przypadku pacjentów po 80. roku życia (lek I rzutu — badanie HYVET), u pacjentów z przebyłym udarem mózgu (lek I rzutu — badanie PATS, PROGRESS) i u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą (lek II rzutu po leku blokującym układ RAA lub I rzutu w terapii skojarzonej — badanie ADVANCE), co znalazło odzwierciedlenie w tabeli indywidualizacji terapii hipotensyjnej. Kwestia preferowania diuretyków tiazydopodobnych została podobnie rozwiązana w zaleceniach brytyjskich NICE 2014.

#### 4.3.1.2. Leki blokujące receptory $\beta$ -adrenergiczne

Stosowanie  $\beta$ -adrenolityków jest zalecane w nadciśnieniu tętniczym u chorych z tachykardią i/lub zaburzeniami rytmu serca, objawami krążenia hiperkinetycznego, szczególnie u młodszych pacjentów oraz w nadciśnieniu tętniczym współistniejącym z niewydolnością serca, chorobą wieńcową, zwłaszcza po przebyłym zawale serca. Ich działanie hipotensyjne po podaniu doustnym występuje w ciągu kilku godzin, ale pełny efekt leczenia ujawnia się dopiero po paru tygodniach. W ostatnich latach pojawiło się wiele kontrowersji co do stosowania  $\beta$ -adrenolityków, zwłaszcza starszych generacji, w monoterapii u chorych z nadciśnieniem tętniczym i zaliczania tej klasy leków do leków pierwszego wyboru w nadciśnieniu tętniczym. W kilku dużych próbach klinicznych w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze, klasyczne  $\beta$ -adrenolityki kardioselektywne (atenolol) okazały się mniej skuteczne w prewencji powikłań

sercowo-naczyniowych w porównaniu z lekami blokującymi układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) i antagonistami wapnia. Metaanalizy wykazują ich mniejszą efektywność w regresji przerostu lewej komory serca oraz w prewencji udaru mózgu, za co może być odpowiedzialny słabszy efekt hipotensyjny tych leków w odniesieniu do ciśnienia centralnego w aorcie. Z kolei inne metaanalizy wskazują na korzyści stosowania klasycznych  $\beta$ -adrenolityków kardioselektywnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z przebyłym ostrym zespołem wieńcowym, a także redukują śmiertelność u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i powikłaniami sercowymi nadciśnienia tętniczego.

Utrzymano stanowisko z poprzednich zaleceń PTNT, że preferowanymi lekami spośród  $\beta$ -adrenolityków u chorych z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym powinny być preparaty wazodylatacyjne (karwedilol, nebiwolol). Znajduje to odzwierciedlenie w tekście wytycznych europejskich ESH/ESC z 2013 roku, które wskazują na korzystne elementy działania  $\beta$ -adrenolityków wazodylatacyjnych. Odmienne właściwości hemodynamiczne  $\beta$ -adrenolityków wazodylatacyjnych (mniejsze działanie chronotropowo ujemne i redukcja całkowitego oporu obwodowego) i w konsekwencji korzystniejszy wpływ na ciśnienie centralne sprawiają, że powinny być one preferowane w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym w razie wskazań do zastosowania  $\beta$ -adrenolityków. Udokumentowanie skuteczności  $\beta$ -adrenolityków wazodylatacyjnych w prewencji powikłań u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga jednak przeprowadzenia odpowiednich badań klinicznych. Natomiast dodatkowe właściwości receptorowe (karwedilol — blokada receptorów  $\alpha_1$ , nebiwolol — aktywacja receptorów  $\beta_3$ ), korzystny wpływ na parametry metaboliczne i funkcję śródbłonna, a także wyniki dużych prób klinicznych (GEMINI, COMET, SENIORS) stanowią przesłanki do preferowania  $\beta$ -adrenolityków wazodylatacyjnych w przypadku wskazań w nadciśnieniu tętniczym z towarzyszącą cukrzycą, zespołem metabolicznym, a także w przypadku przebytych powikłań sercowo-naczyniowych i współistniejących chorób układu krążenia. W przypadku konieczności osiągnięcia pożądanej redukcji częstości akcji serca (współistniejąca niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, tętniak rozwarstwiający aorty) klasyczne  $\beta$ -adrenolityki o wysokiej kardioselektywności (bisoprolol, betaksolol, bursztynian metoprololu) mogą wykazywać większą przydatność.

**Utrzymane w Zaleceniach PTNT 2015 preferowanie w terapii hipotensyjnej  $\beta$ -adrenolityków wazodylatacyjnych (karwedilol, nebiwolol)**

wśród leków tej grupy wzbudziło pewne dyskusje w gronie ekspertów ze względu na to, że argumenty oparte są nadal na przesłankach patofizjologicznych i farmakologicznych w połączeniu z pewnymi obserwacjami w dużych badaniach klinicznych i metaanalizach, ale nie stanowią klasycznego dowodu 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 kardioselektywne  $\beta$ -adrenolityki obniżają je mniej efektywnie niż leki z innych grup leków hipotensyjnych. To prawdopodobnie było przyczyną „porażki” atenololu w porównaniu z amlodipiną 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 nadal rekomendować  $\beta$ -adrenolityki wazodylatacyjne w razie wskazań do zastosowania leku tej grupy w monoterapii hipotensyjnej, co ma miejsce u młodych pacjentów. W praktyce, przy dwóch dostępnych  $\beta$ -adrenolitykach wazodylatacyjnych, oznacza to pewne preferowanie nebiwololu ze względu na długi okres działania pozwalający na dawkowanie raz na dobę.

W przypadku towarzyszących powikłań sercowych opisane wyżej zastrzeżenia wobec klasycz-

nych  $\beta$ -adrenolityków nie mają takiego znaczenia, dlatego znajdują tu zastosowanie, w zależności od sytuacji klinicznej, zarówno klasyczne  $\beta$ -adrenolityki kardioselektywne (szczególnie bisoprolol), jak i te wazodylatacyjne. Wydaje się, że spośród  $\beta$ -adrenolityków wazodylatacyjnych argumenty przemawiają za preferowaniem nebiwololu w przypadku nadciśnienia tętniczego powikłanego chorobą niedokrwienną serca, z towarzyszącymi zaburzeniami erekcji czy chorobą płuc (kardioselektywność, generowanie NO z poprawą funkcji śródbłonna), a karwedilolu w przypadku nadciśnienia współistniejącego z niewydolnością serca (liczne badania kliniczne, w tym badanie *head to head versus metoprolol*).

#### 4.3.1.3. Antagoniści wapnia

Ważną zaletą antagonistów wapnia jest neutralność metaboliczna, w związku z tym są one przydatne w leczeniu skojarzonym z lekami blokującymi układ RAA u chorych ze współistniejącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej i/lub węglowodanowej. W monoterapii należy preferować pochodne dihydropirydynowe, w przypadku których istnieje znacznie więcej dowodów klinicznych pochodzących z dużych badań klinicznych (ALLHAT, ASCOT, VALUE, ACCOMPLISH). W szczególności należy podkreślić skuteczność i bezpieczeństwo długodziałających pochodnych dihydropirydyny u osób w podeszłym wieku, w tym także pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym (Syst-Eur), u pacjentów z miażdżycą tętnic obwodowych, a także u pacjentów z towarzyszącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub astmą oskrzelową. Niektóre metaanalizy sugerują wysoką skuteczność antagonistów wapnia w prewencji miażdżycy tętnic, a klinicznie w prewencji udarów mózgu, natomiast nie potwierdzają tego badania dotyczące prewencji wtórnej udaru. Z kolei leki z tej grupy są według metaanaliz mniej skuteczne w prewencji niewydolności serca i redukcji białkomoczu. Choć większość dowodów klinicznych z dużych badań klinicznych dotyczących redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego opiera się na amlodipinie, ze względu na stosunkowo częste występowanie obrzęków kończyn dolnych po tym leku, preparatami alternatywnymi są, także długodziałające, a lepiej tolerowane, lercanidipina i lacidipina.

Zwrócenie uwagi na podgrupę dihydropirydynowych antagonistów wapnia ma charakter bardziej praktyczny. Większość udanych, dużych badań klinicznych z antagonistami wapnia była oparta na amlodipinie i lek ten wykazywał dużą



**skuteczność hipotensyjną. Amlodipina jest również składową bardzo wielu preparatów złożonych, w których zapewnia całodobową kontrolę BP. Natomiast rozpoczynanie terapii niepowikłanego nadciśnienia tętniczego od niedihydropirydynowego antagonisty wapnia (werapamil, diltiazem) nie jest w zasadzie praktykowane. Nowością tych zaleceń jest wskazanie alternatywy dla amlodipiny w postaci lerkanidipiny i lacidipiny, które z trudnym do wyjaśnienia mechanizmem, rzadziej wywołują typowe dla tej podgrupy leków działania niepożądane, szczególnie obrzęki kostek.**

#### 4.3.1.4. *Inhibitory konwertazy angiotensyny i leki blokujące receptor AT<sub>1</sub>*

Obie grupy leków blokujących układ RAA należą do najczęściej stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego i posiadają najwięcej wskazań w sytuacjach szczególnych nadciśnienia tętniczego.

Inhibitory ACE są lekami preferowanymi w nadciśnieniu tętniczym z uszkodzeniami narządowymi, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca, chorobą nerek i w nadciśnieniu tętniczym współistniejącym z zespołem metabolicznym i/lub cukrzycą oraz w skojarzeniu z diuretykiem tiazydopodobnym u pacjentów po przebytym udarze mózgu. Metaanalizy sugerują dodatkowe pozahipotensyjne działanie ACE-I w prewencji powikłań sercowych, które może być związane z efektem bradykininowym leków tej grupy, szczególnie tych o wysokim powinowactwie tkankowym, takich jak perindopril (EUROPA). Z kolei w badaniu SMILE-4 zofenopril, posiadający grupę sulfhydrylową (-SH), okazał się skuteczniejszy od ramiprilu u pacjentów z dysfunkcją pozawałową lewej komory serca, szczególnie tych z nadciśnieniem tętniczym.

Leki blokujące receptor AT<sub>1</sub> (sartany) są preferowane u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca, ze współistniejącą chorobą nerek (również na podłożu cukrzycy) i po przebytym udarze mózgu. Natomiast u pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwienną lub niewydolnością serca zalecane są jako alternatywa w przypadku nietolerancji ACE-I. Niektóre metaanalizy sugerują, że leki blokujące receptor AT<sub>1</sub> skuteczniej zapobiegają udarowi mózgu niż zawałowi serca.

Wytyczne ESH/ESC 2013 kwestionują znaczenie kliniczne wcześniejszych sugestii dotyczących różnic między ACE-I a sartanami w zakresie prewencji powikłań sercowo-naczyniowych, opierając się na dużej metaanalizie z 2009 roku i uznając za istotniejsze wyniki badania ONTARGET, w którym porównano bezpośrednio między sobą wpływ ramiprilu i telmi-

sartanu na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, nie wykazując różnic między tymi lekami. Jednak w latach 2012–2014 ukazały się trzy ważne metaanalizy dotyczące odmiennych populacji: pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i/lub chorobą niedokrwienną serca i pacjentów z cukrzycą, zgodnie wskazujące na przewagę ACE-I nad sartanami. Pierwsza z nich sugeruje szczególną pozycję perindoprilu wśród ACE-I, zwłaszcza przy terapii skojarzonej. Biorąc pod uwagę spójne wyniki tych metaanaliz, wydaje się uprawnione przyjęcie zasady, że ACE-I powinny być preferowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (tzn. współistniejącymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi i metabolicznymi) w stosunku do sartanów (przy zachowaniu wskazań dla telmisartanu), co ujęto w tabeli indywidualizacji terapii hipotensyjnej. Natomiast w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym z niższym ryzykiem sercowo-naczyniowym pozycja ACE-I i sartanów jest równoważna.

**Podrozdziały poświęcone inhibitorom konwertazy angiotensyny (ACE-I) i sartanom połączono w jeden. Jest on stosunkowo krótki, lecz dyskusja w gronie ekspertów Zaleceń PTNT 2015 dotycząca pozycji tych dwóch grup leków blokujących układ RAA była szczególnie istotna. Przyczyną tego są przytoczone w tekście zaleceń trzy metaanalizy, które jeszcze bardziej umacniają przewagę ACE-I nad sartanami. O ile pierwsza z nich była znana przed opublikowaniem zaleceń ESH 2013, to kolejne ukazały się później. W pierwszej z nich (van Vark i wsp. z 2012 roku), dotyczącej chorych na nadciśnienie tętnicze, przewaga ACE-I nad sartanami została uzyskana głównie na podstawie badań z perindoprilem (ADVANCE, ASCOT, HYVET), w których stosowano często terapię skojarzoną perindoprilem z indapamidem lub amlodipiną. Kolejna metaanaliza (Savareze i wsp. z 2013 roku) porównująca obie grupy leków odnosiła się do chorych wysokiego ryzyka z nadciśnieniem tętniczym i/lub chorobą wieńcową, poddawała analizie inną pulę badań klinicznych, ale ponownie wykazała większe korzyści stosowania ACE-I w zakresie redukcji ryzyka incydentów wieńcowych, niewydolności serca i zgonów. Prawidłowość tych obserwacji została jeszcze wzmocniona przez analogiczne wyniki metaanalizy Chenga i wsp. z 2014 roku dotyczącej porównania tych samych grup leków u pacjentów z cukrzycą, która z uwagi na specyfikę analizowanej grupy wzięła pod uwagę odmienny zestaw badań klinicznych.**

Przewaga ACE-I nad sartanami udokumentowana w trzech różnych metaanalizach dotyczących różnych populacji chorych, może wskazywać na dodatkowe pozahipotensyjne działanie ACE-I związane z efektem bradykininowym, szczególnie wyrażonym w przypadku ACE-I o wysokim powinowactwie tkankowym (np. perindopril, zofenopril). Stanowisko, że wnioski płynące z tych metaanaliz powinny mieć swoje odzwierciedlenie w zasygnalizowaniu przewagi klinicznej ACE-I nad sartanami w Zaleceniach PTNT 2015 zostało przyjęte głosami około 70% ekspertów i były podstawą do zapisania znanego podziału, że ACE-I powinny być preferowane u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a różnica ta nie jest zapewne tak istotna u pacjentów bez uszkodzeń narządowych i powikłań sercowo-naczyniowych, czyli przy niskim/umiarkowanym ryzyku sercowo-naczyniowym. Druga istotna tendencja w Zaleceniach PTNT 2015 to jeszcze większe zakwestionowanie efektu klasy wśród leków blokujących układ RAA ze wzmocnieniem pozycji perindoprilu (wspomniane już metaanalizy i liczne badania) i zofenoprilu (przewaga nad ramipilem w badaniu SMILE-4) kosztem tego ostatniego leku w obrębie ACE-I i telmisartanu (ONTARGET) w obrębie sartanów. Obie te kwestie znalazły odzwierciedlenie w tabeli XVI dotyczącej preferowania leków ze względu na wskazania dodatkowe, co zostanie omówione dalej.

#### 4.3.2. Inne leki hipotensyjne

Ze względu na brak badań prospektywnych oceniających wpływ na śmiertelność i ryzyko sercowo-naczyniowe w terapii hipotensyjnej, aktualnie nie zaleca się stosowania w I i II rzucie leków z innych grup farmakologicznych, na przykład  $\alpha$ -adrenolityków, antagonistów aldosteronu, diuretyków pętlowych, agonistów receptorów imidazolowych czy leków sympatykolytycznych o działaniu obwodowym lub ośrodkowym. Nie wyklucza to jednak ich stosowania w terapii skojarzonej w przypadku istnienia indywidualnych wskazań oraz w nadciśnieniu tętniczym opornym, na ogół jako leków IV i V rzutu.

**Tabela XIV.** Inne grupy leków pomocne w terapii nadciśnienia tętniczego

Diuretyki pętłowe (torasemid)
$\alpha$ -adrenolityki (doksazosyna)
Antagoniści aldosteronu (eplerenon)
Centralne sympatykolytyki (klonidyna)
Agoniści receptorów imidazolowych (rilmenidyna)
Obwodowe sympatykolytyki (metyldopa)

Podobnie jak w przypadku podstawowych grup leków, przesłanki patofizjologiczne, różnice farmakokinetyczne i różnice w nasileniu występowania działań niepożądanych sugerują większą przydatność kliniczną określonych preparatów w obrębie innych grupach leków hipotensyjnych (tab. XIV). Szczególnie dotyczy to preferencji dla torasemidu nad furosemidem wśród diuretyków pętlowych (korzystniejsza farmakokinetyka) i eplerenonu na spironolaktonem (mniejsze działania niepożądane) wśród antagonistów aldosteronu.

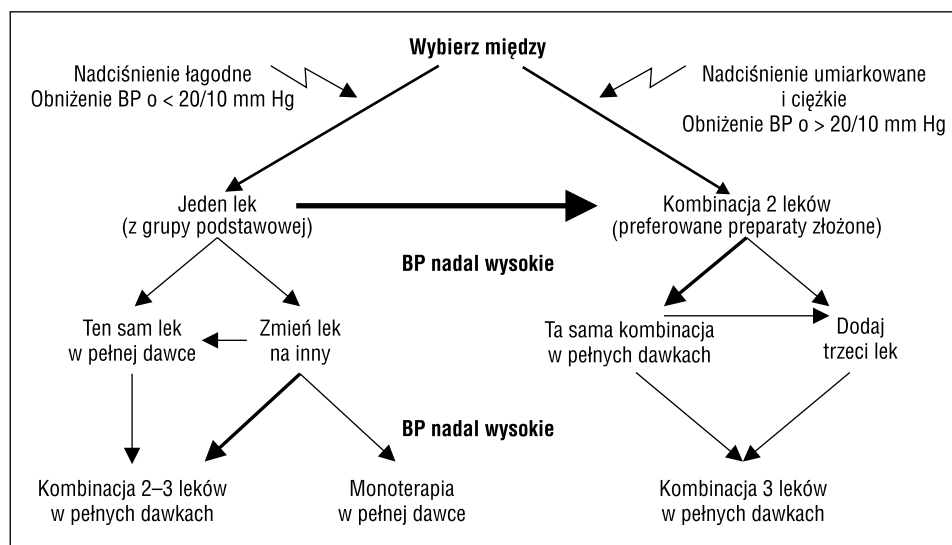
**Podrozdział i tabela dotyczące innych leków hipotensyjnych są nowością w tych zaleceniach i ich obecność wynika z faktu, że nadciśnienie tętnicze 2. i 3. stopnia jest często odporne i coraz częściej wymaga terapii wielolekowej, szczególnie gdy znacznie została osłabiona pozycja denerwacji tętnic nerkowych. Oczywiście są one wykorzystywane dopiero w III–V rzucie. Praktycznie jedynym indywidualnym wskazaniem do stosowania w I rzucie preparatu spoza 5 podstawowych grup jest nadciśnienie tętnicze w ciąży, gdzie lekiem preferowanym jest  $\alpha$ -metyldopa.**

Warto natomiast zwrócić uwagę na wzrastającą rolę leków moczopędnych nietiazydowych w szczególnych wskazaniach w nadciśnieniu tętniczym. Dotyczy to zwłaszcza nowszych preparatów: eplerenonu w grupie antagonistów aldosteronu — w przypadku nadciśnienia z towarzyszącą niewydolnością serca i torasemidu w grupie diuretyków pętlowych — w przypadku nadciśnienia z towarzyszącą niewydolnością nerek i nadciśnienia opornego.

Z perspektywy 6 miesięcy tak jednoznaczne wskazanie na eplerenon w porównaniu ze spironolaktonem, ze względu na mniej działań niepożądanych, uległo osłabieniu po ogłoszeniu miesiąc po ukazaniu się Zaleceń PTNT 2015 na zjeździe ESH w Londynie wyników badania PATHWAY-2, w którym u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym spironolakton okazał się skuteczniejszy niż przedstawiciel  $\alpha$ -adrenolityków (doksazosyna) i  $\beta$ -adrenolityków (bisoprolol). Warto przypomnieć, że Liu i wsp. w metaanalizie wykazali, że w opornym nadciśnieniu tętniczym spironolakton ma większą skuteczność hipotensyjną niż eplerenon.

#### 4.4. Algorytm leczenia farmakologicznego

Leczenie hipotensyjne rozpoczyna się od zastosowania jednego (monoterapia) lub dwóch leków hipotensyjnych (terapia skojarzona dwulekowa) z grup podstawowych. Na rycinie 3 przedstawiono algorytm postępowania w terapii nadciśnienia tętniczego, w szczególności decyzji o rozpoczęciu leczenia od monoterapii lub terapii skojarzonej



Rycina 3. Algorytm postępowania w terapii hipotensyjnej

w zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego oraz zakładanego spadku BP koniecznego do osiągnięcia docelowego BP.

**Kryteria wdrożenia monoterapii lub terapii skojarzonej przedstawione na rycinie przedstawiającej algorytm rozpoczęcia i intensyfikacji terapii hipotensyjnej nie zmieniły się. Jedyne zmiany to podkreślenie, że rozpoczęcie terapii musi uwzględniać leki z 5 podstawowych grup, wskazanie, że przy zamiarze włączenia terapii skojarzonej warto preferować leki złożone i pogrubienie na diagramie opcji wyboru terapii skojarzonej w razie nieskuteczności monoterapii w niepełnej dawce. Argument wynikający z większej skuteczności dodania drugiego leku niż podwajania dawki leku w monoterapii jest oczywisty. Warto podkreślić, że znana z analogicznego algorytmu z wytycznych brytyjskich NICE ciekawa kliniczna wskazówka o większej skuteczności  $\beta$ -adrenolityków i leków blokujących RAA w młodszych grupach wiekowych, a u starszych pacjentów diuretyków i antagonistów wapnia została podana w tabeli leczenia nadciśnienia tętniczego w podszym wieku w obecnych Zaleceniach PTNT, choć nie trafiła do algorytmu leczenia, co znacznie rozpowszechniłoby tę zasadę.**

#### 4.4.1. Monoterapia nadciśnienia tętniczego

Większość współczesnych leków hipotensyjnych stosowanych pojedynczo wykazuje efekt hipotensyjny mniejszy niż 20/10 mm Hg i to jedynie u około 50–60% chorych. Dlatego terapię rozpoczyna się od jednego leku tylko w przypadku nadciśnienia tętniczego 1. stopnia. Należy pamiętać, że korzyści z le-

czenia wynikają w głównej mierze z faktu obniżenia BP, dlatego szczególnie w monoterapii preferowane są leki o wysokim wskaźniku T/P (*trough/peak*), które zapewniają lepszą kontrolę BP przez całą dobę i pozwalają na dawkowanie raz na dobę w jednej tabletkie, co poprawia współpracę z chorym.

Zwiększanie dawki leku do maksymalnej w niewielkim stopniu poprawia efekt obniżenia BP, natomiast znacznie zwiększa ryzyko działań niepożądanych. Dlatego z możliwych dalszych kroków, w razie niedostatecznej skuteczności monoterapii w dawce podstawowej, za optymalne uznano dodanie drugiego leku.

**Stwierdzenie z wytycznych, że terapię rozpoczyna się od jednego leku tylko w przypadku nadciśnienia tętniczego I. stopnia, należy uzupełnić o informację, że ostrożność wymaga rozpoczynania terapii od jednego leku hipotensyjnego także u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia po 80. roku życia, co wynika z metodyki badania HYVET.**

**W dokumencie podkreślono znaczenie wyboru leków hipotensyjnych o wysokim wskaźniku T/P w przypadku monoterapii, jednak ich nie wymieniono. Praktyka kliniczna i znajomość farmakokinetyki leków hipotensyjnych pozwala jednak wymienić w obrębie każdej z 5 preferowanych grup leki dające największe szanse na całodobową kontrolę BP. W warunkach polskich, wśród diuretyków tiazydopodobnych jest to indapamid SR, wśród  $\beta$ -adrenolityków wazodylatacyjnych — nebiwolol, wśród dihydropirydynowych antagonistów wapnia — amlodipina, lacidipina i lerkani-dipina, wśród ACE-I — perindopril i zofenopril, a wśród sartanów — telmisartan.**

#### 4.4.2. Leczenie skojarzone naciśnienia tętniczego

Większość pacjentów z naciśnieniem tętniczym do osiągnięcia dobrej kontroli BP wymaga dwóch leków hipotensyjnych. Dotyczy to połowy pacjentów z naciśnieniem tętniczym 1. stopnia oraz większości pacjentów z wyższymi wyjściowymi wartościami BP. Dlatego w naciśnieniu tętniczym 2. i 3. stopnia leczenie rozpoczyna się od dwóch leków hipotensyjnych z możliwością zwiększenia jednego lub obu leków do dawki maksymalnej.

Do podstawowych połączeń dwulekowych wykorzystywanych w leczeniu naciśnienia tętniczego, dobrze tolerowanych, skutecznych hipotensyjnie i redukujących ryzyko sercowo-naczyniowe należą:

- ACE-I + antagonistą wapnia,
- ACE-I + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny,
- ARB + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny,
- ARB + antagonistą wapnia,
- ACE-I +  $\beta$ -adrenolityk,
- antagonistą wapnia +  $\beta$ -adrenolityk,
- antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny.

Wprowadzenie w aktualnych zaleceniach do preferowanych połączeń dwulekowych dwóch ostatnich połączeń związane jest z ich praktycznym wykorzystywaniem w dwóch ważnych grupach: pacjentów w podeszłym wieku (antagonista wapnia + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny), co uwzględniono w zaleceniach ESH/ESC 2013 oraz kobiet w młodym/średnim wieku ( $\beta$ -adrenolityk + dihydropirydynowy antagonistą wapnia), u których należy unikać leków blokujących układ RAA.

W terapii pacjentów z naciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowymi (choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca) powszechnie stosowane jest preferowane połączenie ACE-I i  $\beta$ -adrenolityku. Jest to jedyne preferowane połączenie dwulekowe, które nie posiada preparatu złożonego.

Połączenie dwulekowe  $\beta$ -adrenolityk + diuretyk tiazydowy uznane zostało w aktualnych wytycznych za możliwe ze względu na istnienie wielu badań klinicznych dokumentujących jego korzyści *versus* placebo, pochodzących z wczesnego okresu badań EBM, co uwzględniały zalecenia ESH/ESC 2013. Co do zasady należy jednak pamiętać o mniej efektywnej prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego (badania ASCOT i LIFE) przy takim połączeniu i możliwości zwiększonego ryzyka zaburzeń metabolicznych oraz rozwoju cukrzycy, choć w mniejszym stopniu w przypadku połączenia z udziałem diuretyku tiazydopodobnego i/lub  $\beta$ -adrenolityku wazodylatacyjnego.

Uwaga: Bardzo ostrożnie należy kojarzyć leki blokujące RAA z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, ponieważ może to powodować hiperkaliemię. Niewskazane jest połączenie dwulekowe połączenia

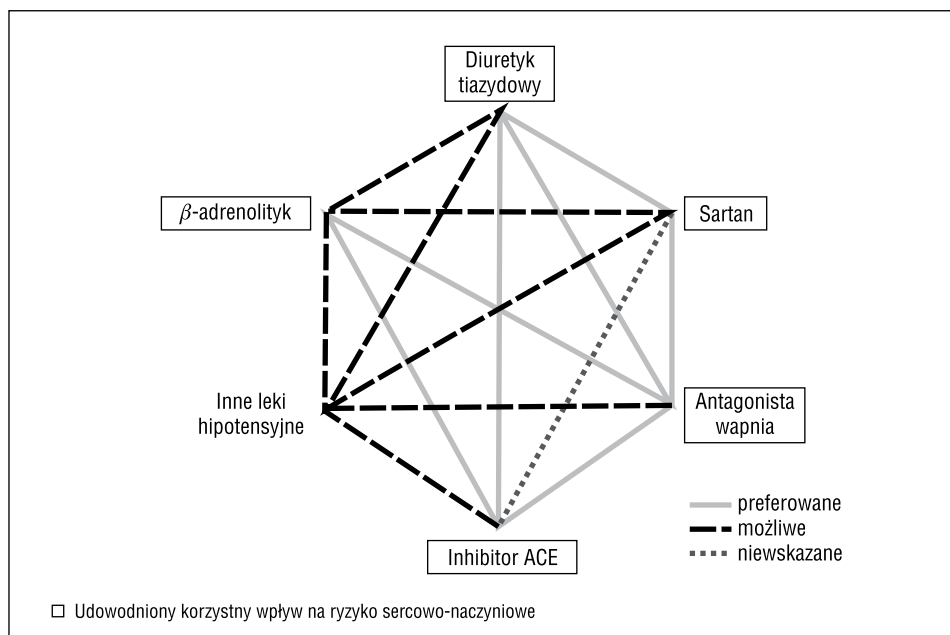
ACE-I + sartan ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek, przy braku dodatkowych korzyści, co potwierdzają aktualne metaanalizy. Niedihydropirydynowi antagoniści wapnia (werapamil i diltiazem) w połączeniu z  $\beta$ -adrenolitykami sprzyjają bradykardii i niewydolności serca, a diuretyki z  $\alpha$ -adrenolitykami — hipotonii ortostatycznej. Preferencje łączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej podsumowano na rycinie 4.

Około 30% pacjentów do osiągnięcia dobrej kontroli BP wymaga co najmniej trzech preparatów. W niepowikłanym naciśnieniu tętniczym podstawową terapią trójlekową jest połączenie leku blokującego układ RAA, antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego.

Podstawowym kryterium doboru leków w terapii skojarzonej powinno być zwiększenie efektu terapeutycznego oraz poprawa tolerancji leczenia.

**W „diamencie” połączeń leków hipotensyjnych usunięto grupę alfa-adrenolityków, zastępując je zwrotem „inne leki hipotensyjne”, ponieważ doksazosyna nie znajduje zastosowania jako lek podstawowy, nawet w przypadku naciśnienia tętniczego z towarzyszącym przerostem gruczołu krokowego.**

**Przyczyny podniesienia do rangi możliwych połączeń skojarzenia diuretyku tiazydowego z  $\beta$ -adrenolitykiem i, co ważniejsze, uznania za preferowane dwóch nowych połączeń — antagonistą wapnia +  $\beta$ -adrenolityk i antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny — zostały podane w tekście zaleceń. Zarówno dihydropirydynowy antagonistą wapnia, jak i diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny to tak zwane leki objętościowe, a więc skuteczniejsze w naciśnieniu niskoreninowym. Nie ma to jednak istotnego znaczenia, ponieważ jedyne dostępne w kraju skojarzenie przedstawicieli tych grup, indapamid z amlodipiną w preparacie złożonym, wykazywało w badaniu EXCELLENCE silny efekt hipotensyjny. W Zaleceniach PTNT 2015 podtrzymano umieszczenie wśród tych preferowanych połączeń skojarzenia  $\beta$ -adrenolityku z ACE-I. Brak takiego połączenia spośród preferowanych w zaleceniach ESH stoi w pewnej sprzeczności z zaleceniami towarzystw kardiologicznych, ponieważ jest ono rekomendowane u pacjentów po zawale serca i u tych z niewydolnością serca. Pacjenci tacy stanowią znaczny odsetek chorych z naciśnieniem tętniczym, stąd potrzeba usankcjonowania połączenia ACE-I +  $\beta$ -adrenolityk. Natomiast zawarte w tym rozdziale stwierdzenie, że jest to jedyne wśród 7 prefero-**



Rycina 4. Połączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej

wanych połączeń, dla którego nie ma preparatu złożonego, za chwilę przestanie być prawdą, ponieważ w najbliższym czasie planowane jest wprowadzenie na polski rynek połączenia bisoprololu z perindopilem, które będzie stanowiło bardzo cennym uzupełnieniem armamentarium leków złożonych, szczególnie dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowymi.

#### 4.4.3. Stałe kombinacje leków hipotensyjnych

W leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, stanowiące stałe połączenie dwóch leków, co pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia (badania STITCH i ACCOMPLISH), uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych (metaanalizy). Stosowanie preparatów złożonych dodatkowo zwiększa skuteczność hipotensyjną preparatu złożonego w stosunku do algorytmu monoterapii – terapia skojarzona, a jednocześnie mniejsze dawki minimalizują ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków. Preparaty złożone są polecane do rozpoczynania terapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia, co uwzględnia algorytm postępowania w terapii hipotensyjnej. Spośród siedmiu wymienionych preferowanych skojarzeń leków hipotensyjnych sześć jest dostępnych w Polsce w postaci preparatów złożonych. Dodanie do podstawowych skojarzeń leków blokujących układ RAA z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobny, dwóch kolejnych (diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny + antagonistą wapnia i  $\beta$ -adrenolityk +

dihydropirydynowy antagonistą wapnia), związane było między innymi z pojawieniem się do dyspozycji lekarzy w Polsce leków złożonych zawierających takie skojarzenia (indapamid + amlodipina i bisoprolol + amlodipina).

Ciekawym uzupełnieniem armamentarium stałych kombinacji leków hipotensyjnych jest pojawienie się w Polsce połączeń trójlekowych, co stwarza możliwość terapii jedną tabletką również pacjentów z wyższymi wyjściowymi wartościami BP w tym nadciśnieniem tętniczym 3. stopnia. Oba dostępne skojarzenia (ACE-I + dihydropirydynowy antagonistą wapnia + diuretyk tiazydopodobny i sartan + dihydropirydynowy antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy) spełniają kryterium optymalnej kombinacji w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym. Należy zaznaczyć, że analizy badań randomizowanych wskazują na potencjalne korzyści w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego w przypadku dostępnego preparatu trójlekowego perindopril + indapamid + amlodipina.

W przyszłości leczenie skojarzone lekami w dawkach mniejszych niż standardowe dostępnych w leku złożonym dwu- i trójskładnikowym może okazać się alternatywą w rozpoczęciu terapii u chorych z nadciśnieniem tętniczym odpowiednio 1. i 2./3. stopnia.

**W ostatnim 10-leciu nie nowe leki hipotensyjne, ale wprowadzenie leków złożonych stanowiło największy postęp w terapii nadciśnienia tętniczego. Można zaryzykować, 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).**

Wzrastające stosowanie leków złożonych sprawiło, że większość firm farmaceutycznych wprowadza do swojej oferty coraz nowsze połączenia leków hipotensyjnych, a ich liczba ciągle wzrasta. Przykładowo, w okresie tworzenia Zaleceń PTNT 2011 dysponowaliśmy 4 rodzajami dwuskładnikowych leków złożonych, obecnie, w 2015 roku tych połączeń jest 7.

Warto dodać, przy takim rozszerzeniu listy połączeń preferowanych, że nadal podstawowe znaczenie mają skojarzenia leków blokujących układ RAA z dihydropirydynowym antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym. Każde z tych skojarzeń ma nieco inny status i połączenia wiodące w obrębie danego typu. Najtrudniej komentować skojarzenie sartanu z antagonistą wapnia, ponieważ duże japońskie badania kliniczne, w których wykorzystywano takie połączenie (*JIKEI Heart Study, Kyoto Heart Study*) okazały się niewiarygodne i zostały usunięte z prestiżowych czasopism, a innymi nie dysponujemy. W świetle badań *ACCOMPLISH* i *ASCOT* połączenie ACE-I z dihydropirydynowym antagonistą wapnia ma szczególne znaczenie w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wśród połączeń ACE-I z dihydropirydynowym antagonistą wapnia na pewno wyróżnia się lek złożony perindopril + amlodipina, ponieważ to połączenie wykorzystywano w badaniu *ASCOT* i obie składowe posiadają wysoki wskaźnik T/P, zapewniający równomierną całodobową kontrolę BP. Tą ostatnią cechę posiada również lek złożony lisinopril + amlodipina — w przypadku obu składowych także udowodniono wpływ na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. Z kolei połączenie ramipril + amlodipina przeznaczone jest raczej dla pacjentów *non-dipper* do podawania wieczorem. Spośród połączeń ACE-I z lekiem moczopędnym podstawowym lekiem złożonym jest perindopril + indapamid, którego skuteczność udowodniono w dużych badaniach klinicznych u pacjentów z cukrzycą (*ADVANCE*), przebytym udarem mózgu (*PROGRESS*) i wieku bardzo podeszłym (*HYVET*). Wreszcie, wśród preparatów łączących sartan z lekiem moczopędnym, które można zastosować raczej przy niższym ryzyku sercowo-naczyniowym, wyróżnia się lek złożony walsartan + HCTZ — połączenie sprawdzone w badaniu *VALUE*.

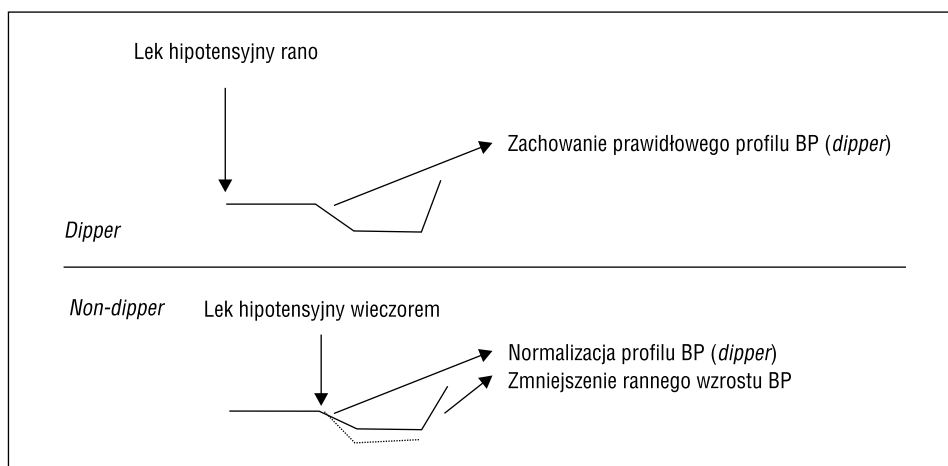
Nowością tych zaleceń w tym rozdziale jest zwrócenie uwagi na nową grupę trójskładnikowych preparatów złożonych. Podkreślenie przewagi preparatu perindopril + indapamid + amlodipina nad starszym połączeniem trójlekowym z walsartanem wynika z dowodów EBM na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego dla połączeń

dwulekowych składowych tego nowego leku, należy jednak dodać, że dowody takie dotyczą także połączenia trójlekowego. W subanalizie badania *ADVANCE* wykazano, że w grupie leczonej perindoprilem z indapamidem i jednocześnie, niezależnie od protokołu, antagonistą wapnia (prawdopodobnie najczęściej amlodipiną) redukcja ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych była dwukrotnie większa niż pod wpływem perindoprilu z indapamidem w całej populacji badania *ADVANCE*. Ponadto, to nowe trójlekowe połączenie charakteryzuje się całodobowym działaniem wszystkich 3 leków, z dobrym uzupełnianiem się farmakokinetyki w zakresie czasu osiągnięcia maksymalnego stężenia poszczególnych składowych preparatu złożonego perindopril + indapamid + amlodipina.

Ostatni akapit tego podrozdziału zaleceń mówiący o możliwości rozpoczynania w przyszłości terapii od leków złożonych również w nadciśnieniu tętniczym I. stopnia opiera się na doniesieniach dla preparatu perindopril + amlodipina. Ta stała kombinacja leków stosowana jako alternatywa do monoterapii wykazuje lepszą relację skuteczności do tolerancji leczenia zarówno w odniesieniu do monoterapii poszczególnymi składowymi w standardowych dawkach, jak i w odniesieniu do innych leków stosowanych do rozpoczęcia terapii także w dawkach standardowych. Co więcej zastosowanie omawianej strategii pozwala na osiągnięcie wyższego odsetka kontroli ciśnienia tętniczego w krótszym czasie w porównaniu z monoterapią w standardowych dawkach.

#### 4.4.4. Chronoterapia nadciśnienia tętniczego

Wyniki badań opartych na ABPM wskazują, że dodatkowe ryzyko sercowo-naczyniowe u wielu pacjentów jest związane z maskowanym nocnym nadciśnieniem tętniczym, brakiem nocnego spadku BP (*non-dipping*) lub nadmiernym porannym wzrostem BP (*morning surge*). Typowe poranne dawkowanie długodziałających leków hipotensyjnych może nie korygować wymienionych zaburzeń dobowego profilu BP. W takich sytuacjach, szczególnie w przypadku braku nocnego spadku BP i w maskowanym nocnym nadciśnieniu tętniczym należy rozważyć modyfikację pory podawania leków hipotensyjnych polegającą na wieczornym podaniu leku (ryc. 5). W związku z rozpowszechnieniem się w Polsce tej zasady chronoterapii nadciśnienia tętniczego, po raz pierwszy zasugerowanej w zaleceniach PTNT 2011, warto podkreślić, że wieczorne dawkowanie musi być oparte na analizie ABPM (*non-dipping*) i powinno dotyczyć raczej leków blokujących układ RAA. Wieczorne dawkowanie sartanów lub ACE-I (preferowane raczej preparaty kró-



Rycina 5. Sugerowana pora podawania leków hipotensyjnych w zależności od dobowego profilu ciśnienia tętniczego

cej działające i przebadane chronoterapeutycznie, np. ramipril, walsartan) wiąże się z poprawą dobowego profilu BP, zmniejszeniem mikroalbuminurii oraz okazało się bezpieczne w dużych badaniach klinicznych (HOPE, Syst-Eur). Wieczorne dawkowanie leków hipotensyjnych, o ile nie stwierdza się nadciśnienia nocnego, jest przeciwwskazane u chorych z jaskrą.

**Polskie Zalecenia PTNT 2011 były pierwszymi, w których zarekomendowano zasady chronoterapii nadciśnienia tętniczego. Obecnie takie sugestie znalazły się również w zaleceniach amerykańskich ADA i kanadyjskich CHEP. W tej edycji zaleceń zdecydowaliśmy się podkreślić, że w dotychczasowych badaniach lekami skutecznie normalizującymi zaburzony dobowy profil ciśnienia (*non-dipper*) przy dawkowaniu wieczornym są ACE-I i sartany, ponieważ przy dużym rozpowszechnieniu chronoterapii w Polsce obserwuje się niezrozumiałą „modę” na wieczorne dawkowanie amlodipiny, co nie ma żadnego uzasadnienia**

## 5. Szczególne grupy chorych

Przyjęta w aktualnych i poprzednich zaleceniach strategia leczenia farmakologicznego kładzie duży nacisk na jego indywidualizację (tab. XXI–XXII).

Ważne znaczenie ma wybór terapii I rzutu, ze względu na potencjalne korzyści pozahipotensyjne udokumentowane w dużych badaniach klinicznych w przypadku określonych powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych oraz zaburzeń metabolicznych w nadciśnieniu tętniczym lub możliwość osiągnięcia dodatkowych korzyści lub uniknięcia działań niepożądanych w przypadku chorób towarzyszących, wynikających ze znajomości farmakologii leków hipotensyjnych. Rozpowszechnienie terapii skojarzonej sprawiło, że zalecenia indywidualizacji terapii hipotensyjnej obejmują również leki II rzutu w określonych sytuacjach klinicznych.

tensyjnej obejmują również leki II rzutu w określonych sytuacjach klinicznych.

**Tabela XVI dotycząca preferowanych grup leków hipotensyjnych w zależności od wskazań dodatkowych uległa pewnym modyfikacjom w stosunku do poprzednich Zaleceń PTNT 2011. Zestawienie stanów klinicznych dających podstawy do indywidualizacji terapii rozszerzono o tętniak rozwarstwiający aorty i miażdżycę tętnic kończyn dolnych, a przede wszystkim o nową kategorię — pacjent wysokiego ryzyka — czyli taki, u którego występują mnogie powikłania sercowo-naczyniowe i/lub metaboliczne. U tych pacjentów ACE-I są lekami I rzutu, a sartany jedynie zamiennikami w przypadku nietolerancji ACE-I. Ostatnią ważną modyfikacją w tej tabeli jest połączenie dwóch dotychczasowych kategorii pacjentów — „z chorobą niedokrwinną serca” i „po zawale serca” w jedną — „z chorobą niedokrwinną serca”. Wynika to ze znacznego postępu kardiologii inwazyjnej, który sprawił, że obraz choroby niedokrwiennej serca uległ diametralnej zmianie. Nie ma już praktycznie klasycznych zawałów serca, z wielotygodniową rehabilitacją, bez interwencji zabiegowej. Sprawia to, że leczenie nadciśnienia tętniczego powikłanego chorobą niedokrwinną serca jest w praktyce zunifikowane, niezależnie od przebiegu ostrego incydentu wieńcowego, a wybór leku hipotensyjnego jest podyktowany długoterminowymi korzyściami jakie dany lek może zapewnić pacjentom z chorobą wieńcową współistniejącą z nadciśnieniem tętniczym. Taka zmiana miała szczególne konsekwencje dla wskazania preferowanych preparatów ACE-I u pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca, którymi są obecnie perindopril, ramipril i zofenopril. W nowych zaleceniach indywidualizacji terapii hipotensyjnej wzrosła tak-**

**Tabela XVI.** Preferowane grupy leków pierwszego (I) i drugiego (II) wyboru w zależności od wskazań dodatkowych

Stan kliniczny	Leki preferowane w I i w II rzucie								
	DT	BB	CA-dhp	CA-ndhp	ACE-I	ARB	AA	DP	MD
Przerost lewej komory serca					I	I			
Choroba niedokrwienności serca		I	II A	II B	I 1	II C 2	II D		
Niewydolność serca	II	I 3			I	II C 4	II	II	
Migotanie przedsionków utrwalone		I		I					
Tachyarytmie		I							
Tętniak rozwarstwiający aorty		I							
Miażdżycy tętnic kończyn dolnych			I		I				
Przebyty udar	I 5				II	I			
Zespół metaboliczny			II	II	I	I			
Cukrzyca	II 5		II		I	I			
Pacjent wysokiego ryzyka (mnogie powikłania sercowo-naczyniowe i metaboliczne)					I 6	II C 7			
Dna moczaniowa			II		I	I 8			
Nadciśnienie u osób w podeszłym wieku	I		I		II	II			
Nadciśnienie u osób po 80. rż.	I 9				II				
Izolowane nadciśnienie skurczowe	I		I		II	II			
Albuminuria/białkomocznica			II	II	I	I			
Przewlekła choroba nerek cukrzycowa/niecukrzycowa					I	I			
Niewydolność nerek					I	I		II	
Ciąża		II 10	II 11	II 12					I
Zaburzenia potencji		II 13	II		I	I			
Astma oskrzelowa/ /przewlekła obturacyjna choroba płuc			I			I			
Jaskra		I							

- I — lek pierwszego wyboru
- II — lek drugiego wyboru w terapii skojarzonej
- A — przy objawach dławicowych
- B — przy nietolerancji BB
- C — przy nietolerancji inhibitorów ACE
- D — po zawale serca
- 1 — preferowany perindopril, ramipril, zofenopril
- 2 — preferowany telmisartan i walsartan
- 3 — tylko karwedilol, bisoprolol, metoprolol XR/CR, nebiwolol
- 4 — preferowany kandesartan i walsartan
- 5 — preferowany indapamid
- 6 — preferowany perindopril, ramipril
- 7 — telmisartan ma status I
- 8 — preferowany losartan
- 9 — tylko indapamid
- 10 — preferowany labetalol (trudno dostępny w Polsce), z innych BB tylko metoprolol
- 11 — tylko nifedipina (preferowana o przedłużonym uwalnianiu)
- 12 — tylko werapamil
- 13 — tylko nebiwolol
- DT — diuretyki
- BB —  $\beta$ -adrenolityki
- CA-dhp — dihydropirydynowi antagoniści wapnia
- CA-ndhp — niedihydropirydynowi antagoniści wapnia
- ACE-I — inhibitory konwertazy angiotensyny
- ARB — leki blokujące receptor angiotensyny AT1
- AA — antagoniści aldosteronu
- DP — diuretyki pętlowe
- MD — metildopa



**Tabela XVIII.** Podstawowe zasady terapii nadciśnienia tętniczego u chorych w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65–80 lat z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia zaleca się terapię hipotensyjną z docelowym SBP 150–140 mm Hg
U pacjentów w wieku > 80 lat z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia zaleca się terapię hipotensyjną z docelowym SBP 150–140 mm Hg, pod warunkiem dobrego stanu fizycznego i psychicznego chorego
U pacjentów w wieku 65–80 lat z nadciśnieniem 1. stopnia można rozważyć terapię hipotensyjną z docelowym SBP < 140 mm Hg, pod warunkiem dobrej tolerancji leczenia
U pacjentów osiągniętych 80. rok życia należy rozważyć kontynuację dobrze tolerowanego leczenia hipotensyjnego niezależnie od osiągniętych wartości ciśnienia tętniczego
U pacjentów w wieku > 80 lat z nadciśnieniem 1. stopnia nie zaleca się terapii hipotensyjnej
Początkowe dawki leków powinny być mniejsze w podeszłym wieku, a późniejsze intensyfikowanie terapii ostrożniejsze ze względu na większe prawdopodobieństwo działań niepożądanych (hipotonii)
Ze względu na obniżoną sprawność intelektualną w podeszłym wieku terapia powinna być uproszczona, z częstym wykorzystaniem leków złożonych
Można stosować wszystkie podstawowe klasy leków z pewną preferencją dla diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych i dihydropirydynowych antagonistów wapnia (CA-dhp), intensyfikując leczenie lekiem blokującym układ RAA
W izolowanym nadciśnieniu skurczowym w podeszłym wieku preferowanymi lekami są diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne i dihydropirydynowi antagoniści wapnia (CA-dhp)
U osób po 80. roku życia preferowanym lekiem I rzutu jest indapamid, a lekiem II rzutu inhibitor ACE

**Tabela XIX.** Podstawowe zasady terapii nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży

U wszystkich kobiet w ciąży z nadciśnieniem tętniczym zaleca się zmodyfikowane leczenie nefarmakologiczne (absolutny zakaz spożywania alkoholu i palenia tytoniu, ograniczenie aktywności fizycznej). Bez ograniczania soli
U kobiet w ciąży z uprzednio istniejącym, niepowikłanym i bezobjawowym nadciśnieniem tętniczym zaleca się leczenie farmakologiczne od BP $\geq$ 150/95 mm Hg, a u kobiet z nadciśnieniem indukowanym ciążą (niezależnie od obecności białkomoczu), uprzednio istniejącym nadciśnieniem powikłanym, objawowym lub wtórnym — od BP $\geq$ 140/90 mm Hg
U kobiet w ciąży docelowe BP wynosi < 140/90 mm Hg. Zaleca się częstą kontrolę ABPM
Wartości BP $\geq$ 170/110 mm Hg należy traktować jako wskazanie do hospitalizacji
U kobiet w ciąży z nadciśnieniem tętniczym preferowanym lekiem jest metyldopa, od I trymestru można dołączyć labetalol*, od II trymestru winian metoprololu i/lub antagonistę wapnia (nitrendipina lub nifedipina SR* lub werapamil)
Jako lek IV rzutu można rozważyć dihydralazynę*. Kontynuacja leczenia diuretykiem tiazydowym stosowanym przed ciążą jest kontrowersyjna (szkodliwość hipowolemii w ewentualnym stanie przedrzucawkowym i zwiększone ryzyko schizofrenii u dziecka)
W ciężkim, niekontrolowanym lekami doustnymi, nadciśnieniu tętniczym, możliwe jest zastosowanie nitrogliceryny we wlewie dożylnym, labetalolu <i>i.v.</i> , ewentualnie urapidilu <i>i.v.</i> Konieczna jest także profilaktyka przeciwdrgawkowa z zastosowaniem siarczanu magnezu <i>i.v.</i> mającego również działanie hipotensyjne
Bez względu na przeciwwskazanie podczas ciąży i karmienia są: inhibitory ACE, sartany, inhibitory reniny, antagoniści aldosteronu i diltiazem ze względu odnotowane lub potencjalne działanie teratogenne
Wszystkie leki hipotensyjne przenikają do mleka kobiecego, stąd podczas laktacji zalecane są te same preparaty co podczas ciąży
Nadciśnienie tętnicze jest wskazaniem do zastosowania 75–150 mg kwasu acetylosalicylowego na dobę, od 12 tygodnia ciąży aż do porodu, jako prewencja wystąpienia stanu przedrzucawkowego

\*leki na import docelowy; niedostępne w Polsce

**Tabela XX.** Podstawowe zasady terapii nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę

Zaleca się rozpoczęcie farmakoterapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1., 2. i 3. stopnia
Docelowe BP u pacjentów z cukrzycą wynosi < 140/85 mm Hg
Obecność białkomoczu nie zmienia wartości docelowego BP
W cukrzycy preferowane są leki hamujące układ RAA (inhibitory ACE i sartany) ze względu na silniejsze działanie nefroprotekcyjne
Uzyskanie dobrej kontroli BP częściej wymaga skojarzonej terapii hipotensyjnej
W terapii skojarzonej z lekiem hamującym układ RAA zaleca się diuretyk tiazydowy (preferowany tiazydopodobny) oraz dihydropirydynowego antagonistę wapnia
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania 2 leków hamujących układ RAA
Zaleca się zastosowanie statyny
Można rozważyć zastosowanie kwasu acetylosalicylowego

**że pozycja indapamidu, który został trzykrotnie wymieniony jako preparat preferowany — w przypadku pacjentów po 80. roku życia, u pacjentów z przebyłym udarem mózgu i u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą — odpowiednio do badań, w których był testowany, opisanych w rozdziale o diuretykach tiazydowych/tiazydopodobnych.**

### 5.7. Naciśnienie tętnicze powikłane chorobą niedokrwienną serca

Naciśnienie tętnicze stanowi istotny czynnik patogenetyczny rozwoju choroby niedokrwiennej serca (przyspieszenie rozwoju miażdżycy, przerost lewej komory serca). U pacjentów z naciśnieniem tętniczym, u których uzyska się wartości BP poniżej 140/90 mm Hg, niezależnie od rodzaju leczenia stwierdza się wyraźne zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z chorymi, u których w trakcie leczenia BP utrzymywało się powyżej tej wartości.

Odległa analiza badania INVEST wykazała, że zarówno pacjenci ze ścisłą kontrolą BP (SBP < 130 mm Hg), jak i pacjenci z niekontrolowanym BP (> 140 mm Hg) rokują istotnie gorzej w porównaniu z chorymi, u których wartości SBP utrzymywane są między 130–140 mm Hg, co potwierdza istnienie zjawiska krzywej J w tej grupie pacjentów.

Choć najistotniejsza jest optymalna redukcja BP, zalecanymi lekami hipotensyjnymi u pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca są ACE-I (preferowane perindopril — badanie EUROPA, ramipril — badanie HOPE i zofenopril — badanie SMILE 4) oraz  $\beta$ -adrenolityki, szczególnie u osób po przebyłym zawale serca. W przypadku objawów dławicowych zastosowanie znajdują również antagoniści wapnia. Sartany, wśród których preferowany jest telmisartan (badanie ONTARGET), a po przebyłym zawale serca także walsartan (badanie VALIANT) stanowią lek II wyboru w przypadku nietolerancji ACE-I u pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca z uwagi na wyniki wielu metaanaliz porównujących te dwie grupy leków w zakresie redukcji ryzyka zgonów i incydentów sercowych.

### 5.8. Naciśnienie tętnicze powikłane niewydolnością serca

Naciśnienie tętnicze stanowi drugą, obok choroby niedokrwiennej serca, główną przyczynę rozwoju niewydolności serca. Często prowadzi do dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca i rozwoju niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Jest najistotniejszym poddającym się modyfikacji czynnikiem ryzyka niewydolności serca, zatem zapobieganie jej wystąpieniu polega na stosowaniu leków hipoten-

syjnych. Udowodniono korzyści stosowania diuretyków,  $\beta$ -adrenolityków, ACE-I, sartanów w zakresie prewencji niewydolności serca. Natomiast mniejsza skuteczność cechuje antagonistów wapnia.

W zaawansowanej niewydolności serca problem naciśnienia tętniczego zmniejsza się z uwagi na zmniejszenie rzutu serca w przebiegu tej choroby i wyższe wartości BP mają korzystną wartość rokowniczą. Ewentualna terapia hipotensyjna powinna brać pod uwagę standardy kardiologiczne leczenia niewydolności serca z uwzględnieniem długości działania hipotensyjnego leków, co oznacza, że lekami zalecanymi w tej grupie pacjentów są  $\beta$ -adrenolityki (tylko karwedilol, bisoprolol, metoprolol XR/CR, nebiwołol), ACE-I (z przebadanych w pozawałowej dysfunkcji lewej komory lisinopril, ramipril, trandolapril i zofenopril) i antagoniści aldosteronu (preferowany eplerenon). Sartany są lekami II wyboru w przypadku nietolerancji ACE-I (preferowane kandesartan i walsartan).

Leki moczopędne zaleca się u chorych z klinicznymi objawami niewydolności lewo- lub prawokomorowej. Preferowane są silniej działające sodopędnie diuretyki tiazydopodobne (chlortalidon) i wykazujące jeszcze silniejszy efekt natriuretyczny diuretyki pętłowe. Wśród nich torasemid wykazuje większą biodostępność, lepsze wchłanianie, dłuższy okres półtrwania niż furosemid oraz dodatkowy efekt przeciwdosternowy, co przełożyło się na większe korzyści kliniczne w nierandomizowanym badaniu TORIC (tab. XXI).

**Niedopatrzaniem Zaleceń PTNT 2011, które zostało poprawione w tej edycji zaleceń, był brak rozdziału o pacjentach z naciśnieniem tętniczym i towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca lub niewydolnością serca. W obu przypadkach preferowana jest terapia skojarzona ACE-I i  $\beta$ -adrenolitykiem. Jedyną alternatywą w razie nietolerancji ACE-I są nowe sartany (telmisartan i walsartan). Niewątpliwie w Zaleceniach PTNT 2015, w przypadku towarzyszącej choroby niedokrwiennej serca, wzmocniona została pozycja perindoprilu, który ma status ACE-I preferowanego w chorobie niedokrwiennej serca niezależnie od przebytego ostrego incydentu wieńcowego (na podstawie wyników badania EUROPA dotyczących podgrupy chorych po zabiegach rewaskularyzacji) oraz zofenoprilu, który wymieniony jest zarówno w towarzyszącej niewydolności serca, jak i chorobie niedokrwiennej serca, ponieważ badanie SMILE-4, w którym zofenopril, jak już wspomniano, wykazywał większe korzyści niż ramipril, dotyczyło pacjentów z pozawałową dysfunkcją lewej komory serca. Co ciekawe, różnica na korzyść zofenoprilu w tym badaniu dotyczyła szczególnie**

**Tabela XXI.** Podstawowe zasady terapii nadciśnienia tętniczego u chorych z powikłaniami sercowymi

Ciśnienie docelowe u pacjentów z powikłaniami sercowymi wynosi $< 140/90$ mm Hg, a możliwość ujawnienia się krzywej J jest u nich szczególnie duża
W terapii hipotensyjnej u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, szczególnie po zawałe serca preferowane są inhibitory ACE i $\beta$ -adrenolityki, a w przypadku dolegliwości dławicowych również antagoniści wapnia
W terapii hipotensyjnej u pacjentów z niewydolnością serca preferowane są inhibitory ACE i $\beta$ -adrenolityki, w dalszej kolejności antagoniści aldosteronu, a w przypadku objawów niewydolności serca — leki moczopędne
U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i/lub niewydolnością serca sartany są lekami II wyboru jako alternatywa w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE
U pacjentów z migotaniem przedsionków i szybkim rytmem komór zaleca się w terapii hipotensyjnej stosowanie $\beta$ -adrenolityków, ewentualnie niedihydropirydynowych antagonistów wapnia
Każdy pacjent z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowymi wymaga zastosowania statyny i kwasu acetylosalicylowego
Każdy pacjent z nadciśnieniem tętniczym i migotaniem przedsionków wymaga leczenia przeciwkrzepliwego, preferencyjnie — nowym doustnym antykoagulantem
W terapii hipotensyjnej u pacjentów z ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków <i>de novo</i> lub nawrotu migotania można rozważyć zastosowanie inhibitora ACE lub sartanu, a przy współistnieniu niewydolności serca — eplerenon

pacjentów z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym, co uzasadnia zainteresowanie tym lekiem w Zaleceniach PTNT 2015.

W przypadku towarzyszącej niewydolności serca, zgodnie z zaleceniami towarzystw kardiologicznych, lista preferowanych ACE-I rozszerzyła się o lisinopril (ATLAS) i trandolapril (TRACE).

Wybór ACE-I wskazanych jako preferowane w przypadku powikłań sercowych odzwierciedla zasadę, że w terapii hipotensyjnej nie stosujemy preparatów krótkodziałających (kaptopril, enalapril), mimo że istnieją w ich przypadku badania dotyczące stosowania w niewydolności i chorobie niedokrwiennej serca.

Wśród  $\beta$ -adrenolityków wazodylatacyjnych nebivolol nie jest zarejestrowany w chorobie niedokrwiennej serca, jednak specyficzne właściwości tego leku (kardioselektywność, długi czas działania, generowanie NO) predysponują go szczególnie w tym wskazaniu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Z kolei w przypadku konieczności zwolnienia czynności serca, wśród kardioselektywnych  $\beta$ -adrenolityków, na uwagę zasługuje powszechnie stosowany u nas bisoprolol.

Sugerowane w tym rozdziale preferowanie wśród diuretyków pętlowych torasemidu znalazło swoje odzwierciedlenie w stanowisku ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej PTK.

Komentarza wymaga zasada stosowania leków uznanych za hipotensyjne u pacjentów z BP wysokim prawidłowym i chorobą niedokrwienną serca. Choć u takich chorych nie jest wymagana terapia hipotensyjna, to jednak wymagane jest zastosowanie ACE-I i  $\beta$ -adrenolityku ze względu na działanie w prewencji sercowo-naczyniowej. Jednak dawkowanie tych leków nie powinno zmierzać do dalszego obniżenia BP.

#### 5.11. Inne sytuacje szczególne towarzyszące nadciśnieniu tętniczemu

##### 5.11.1. Nadciśnienie tętnicze z dysfunkcją seksualną

Zaburzenia erekcji u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym występują częściej niż u osób z prawidłowymi wartościami BP. Dysfunkcję seksualną uważa się za niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego i możliwy wykładnik toczącego się procesu miażdżycowego.

**Tabela XXII.** Podstawowe zasady terapii nadciśnienia tętniczego u chorych po udarze mózgu

Docelowe BP u pacjentów z powikłaniami sercowymi po przebytym udarze mózgu lub TIA wynosi $< 140/90$ mm Hg. Powinno być osiągnięte powoli, po około 2 tygodniach po incydencie, pod warunkiem dobrej tolerancji
Terapia hipotensyjna w prewencji wtórnej udaru mózgu powinna być oparta na diuretyku tiazydopodobnym z możliwością dodania inhibitora ACE lub oparta na sartanie
U pacjentów w podeszłym wieku po przebytym udarze mózgu/TIA można rozważyć nieco wyższe docelowe wartości BP
Wskazane jest wdrożenie podstawowych elementów profilaktyki wtórnej, takich jak: zmiana trybu życia i leczenie czynników ryzyka, leczenie antykoagulacyjne, stosowanie leków przeciwpłytkowych, leczenie chirurgiczne zwężenia tętnic szyjnych (jeśli są wskazania do zabiegu)
Nadciśnienie tętnicze w ostrej fazie udaru mózgu powinno być leczone jedynie, gdy BP przekracza 220/120 mm Hg

W licznych badaniach wykazano, że terapia hipotensyjna oparta na starszej generacji diuretyków i  $\beta$ -adrenolityków zwiększa ryzyko zaburzeń erekcji u mężczyzn. W porównaniu z tymi lekami nowsze grupy leków hipotensyjnych sartany i ACE-I mają neutralny lub nawet korzystny wpływ na erekcję. Nebivolol, w przeciwieństwie do innych klasycznych  $\beta$ -adrenolityków, wykazuje działanie wazodylatacyjne związane z uwalnianiem tlenu azotu. W kilku badaniach wykazano, że nebiwolol może korzystniej wpływać na zaburzenia erekcji u mężczyzn w porównaniu z innymi  $\beta$ -adrenolitykami.

**Warto doprecyzować, że u takich pacjentów bez powikłań sercowych terapia powinna opierać się na leku blokującym układ RAA z antagonistą wapnia, a w przypadku obecności takich powikłań — na ACE-I z nebiwolemem.**

### 5.11.2. Nadciśnienie tętnicze i przewlekła choroba płuc

Dotychczas nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących wpływ leczenia nadciśnienia tętniczego opartego na różnych lekach hipotensyjnych na odległe rokowanie u pacjentów z towarzyszącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Jednak znajomość farmakologii i rejestrów działań niepożądanych leków pozwala zaliczyć do bezpiecznych leków hipotensyjnych u pacjentów z POChP antagonistów wapnia oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Ostrożności wymaga stosowanie ACE-I (kaszel prowokujący spazm oskrzelowy) oraz  $\beta$ -adrenolityków (spazm oskrzelowy). W przypadku konieczności zastosowania leku z tej drugiej grupy, wybór preparatu musi być szczególnie staranny co do kardioselektywności lub posiadania dodatkowych właściwości ochronnych, a także zalecanej dawki, by zminimalizować wpływ na parametry wentylacyjne płuc. Wykazano, że  $\beta$ -adrenolityki kardioselektywne zmniejszają śmiertelność u pacjentów z POChP z towarzyszącymi powikłaniami sercowymi.

### 5.11.3. Nadciśnienie tętnicze i jaskra

Najbezpieczniejszymi lekami hipotensyjnymi, które nie wiążą się ze wzrostem ryzyka wystąpienia i progresji jaskry są  $\beta$ -adrenolityki.

Wśród czynników ryzyka wystąpienia jaskry oprócz wysokiego BP coraz częściej zwraca się uwagę na niedociśnienie systemowe, które może prowadzić do zmniejszenia perfuzji na tarczy nerwu wzrokowego i wywoływać zmiany o charakterze jaskrowym. Wydaje się, że niedociśnienie systemowe jest znacznie istotniejszym czynnikiem ryzyka progresji zmian w polu widzenia niż nadciśnienie tętnicze. Stąd zbyt intensywne leczenie hipotensyjne może prowadzić do

progresji jaskry. Jako niekorzystny efekt terapii hipotensyjnej podkreśla się przede wszystkim nadmierny nocny spadek BP i wtórne obniżenie perfuzji ocznej. U pacjentów z jaskrą wieczorne dawkowanie leków hipotensyjnych jest przeciwwskazane, o ile ABPM nie wykaże bardzo wysokich wartości BP w nocy.

### 5.11.4. Nadciśnienie tętnicze i dna moczanowa

Preferowanym lekiem w terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów ze współistniejącą dną moczanową jest losartan zmniejszający hiperurykemię, co może mieć znaczenie dla redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego (badanie LIFE), ale nie ma przeciwwskazań do stosowania innych sartanów, ACE-I oraz antagonistów wapnia w przypadku towarzyszącej hiperurykemii. Natomiast niewskazane jest stosowanie leków zwiększających stężenie kwasu moczowego, głównie diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych i  $\beta$ -adrenolityków. Stosowany w długotrwałym leczeniu dny moczanowej allopurinol można również rozważyć u pacjentów z bezobjawową hiperurykemią w przebiegu nadciśnienia tętniczego, szczególnie z powikłaniami sercowo-naczyniowymi z uwagi na wykazany korzystny wpływ tego leku na poprawę funkcji śródbłonna i podatności aorty.

**Mimo że losartan jest jedynym lekiem hipotensyjnym zmniejszającym stężenie kwasu moczowego, ponieważ konkuruje z nim co do reabsorpcji w cewkach nerkowych, przez co wydalanie kwasu moczowego zwiększa się, to w nowych zaleceniach złagodzone wskazanie dla losartanu u tego typu pacjentów z „tylko losartan” do „preferowany losartan”, ponieważ jest to preparat krótkodziałający. Ponadto wydaje się, że korzyści kardiologiczne z obniżenia stężenia kwasu moczowego związane są raczej ze zmniejszeniem jego produkcji, a tym samym generowania wolnych rodników (mechanizm działania allopurinolu), a nie ze zwiększaniem wydalania kwasu moczowego.**

### 5.11.5. Nadciśnienie tętnicze i łagodny przerost stercza

W terapii hipotensyjnej u mężczyzn z łagodnym przerostem prostaty lekarz powinien kierować się ogólnymi zasadami leczenia nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku z użyciem podstawowych grup leków, a wcześniejsze zalecenia rozpoczynania terapii od  $\alpha_1$ -adrenolityku nie obowiązują po badaniu ALLHAT. Decyzja o zastosowaniu  $\alpha_1$ -adrenolityku ze względu na poprawę mikcji powinna należeć do urologa, z uwzględnieniem bardziej bezpiecznych kardiologicznie preparatów uroselektywnych (np. tamsulosyny), w przypadku ustalonej terapii nadciś-

nienia tętniczego.  $\alpha_1$ -adrenolityki nioselektywne (np. doksazosyna) należą do przydatnych leków III–IV wyboru w terapii hipotensyjnej, szczególnie w nadciśnieniu tętniczym opornym (badanie ASCOT).

**Możliwość korzystania przez urologów w przypadku rozrostu gruczołu krokowego z preparatów  $\alpha$ -adrenolitycznych o niewielkim wpływie na BP, takich jak tamsulozyna, sprawiło, że popularne przed kilkoma laty stosowanie  $\alpha$ -adrenolityków o działaniu hipotensyjnym w I rzucie terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów z towarzyszącym rozrostem prostaty nie znajduje uzasadnienia i nie jest od dawna rekomendowane. Znalazło to wyraz w stanowisku ekspertów PTNT i Polskiego Towarzystwa Urologicznego sprzed kilku lat, a obecnie zostało usankcjonowane w aktualnych Zaleceniach leczenia nadciśnienia tętniczego PTNT 2015. Jeżeli spojrzymy na tabelę postępowania w opornym nadciśnieniu tętniczym (tab. XXIII), to doksazosyna, przedstawiciel  $\alpha$ -adrenolityków nieuroselektywnych jest raczej lekiem V rzutu.**

#### 5.11.6. Nadciśnienie tętnicze a łuszczyca

Nadciśnienie tętnicze u chorych na łuszczycę występuje częściej niż w populacji ogólnej. Częściej obserwuje się również jego oporność na leczenie. W patogenezie nadciśnienia tętniczego u chorych na łuszczycę odgrywa rolę między innymi ogólnoustrojowy stan zapalny. U chorych na łuszczycę z nadciśnieniem tętniczym niepowikłanym chorobą niedokrwinną serca należy unikać stosowania antagonistów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, ponieważ mogą one zaostriżyć przebieg łuszczycy.

### 5.12. Nadciśnienie tętnicze oporne

Oporne nadciśnienie tętnicze definiuje się jako wartość BP  $\geq 140/90$  mm Hg przy stosowaniu 3 leków (w tym diuretyku), właściwie skojarzonych i w pełnych dawkach.

Tak zdefiniowane nadciśnienie tętnicze oporne jest częstym problemem klinicznym. W Polsce liczbę pacjentów z tym typem nadciśnienia można oszacować na 10–13% populacji ogólnej chorych leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Chorzy z opornym nadciśnieniem tętniczym charakteryzują się wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym niż chorzy z dobrą kontrolą farmakologiczną BP. Ryzyko sercowo-naczyniowe pozostaje też w związku z liczbą stosowanych leków hipotensyjnych.

#### 5.12.1. Terapia hipotensyjna opornego nadciśnienia tętniczego

Algorytm postępowania w nadciśnieniu tętniczym opornym na leczenie przedstawiono w tabeli XXIII.

Zalecanym i skutecznym schematem trójlekowej terapii hipotensyjnej jest lek hamujący układ RAA, diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny oraz antagonistą wapnia — u części chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym zamiana dotychczas stosowanych leków na rekomendowany schemat trójlekowy, w tym także w oparciu o preparaty złożone może być związana z poprawą kontroli BP. W przypadku opornego nadciśnienia tętniczego znana jest dobra odpowiedź na zastosowanie w następnym kroku antagonisty receptorów mineralokortykoidowych, szczególnie spironolaktonu, nawet w małych dawkach (25–50 mg/d.). Spadek wartości BP w odpowiedzi na podanie antagonisty aldosteronu można przypisać obniżeniu stężenia aldosteronu, które w przypadku opornego nadciśnienia tętniczego często jest podwyższone na skutek ponownego wzrostu wydzielania aldosteronu po wstępnej redukcji spowodowanej zablokowaniem układu RAA lub z powodu nierozpoznanego pierwotnego hiperaldosteronizmu. Można również rozważyć dołączenie  $\alpha_1$ -adrenolityku — doksazosyny lub  $\beta$ -adrenolityku. Przy wyborze leku  $\beta$ -adrenolitycznego podkreśla się korzyści ze stosowania preparatu o właściwościach naczyniorozszerzających (karwedilol, nebiwolol). W ko-

**Tabela XXIII.** Podstawowe zasady terapii hipotensyjnej u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym

Przed wdrożeniem dodatkowej terapii należy wykluczyć pozorną oporność i wyeliminować usuwalne przyczyny oporności
U pacjentów nieskutecznie leczonych lekiem blokującym układ RAA, diuretykiem oraz antagonistą wapnia w maksymalnych dawkach należy dołączyć antagonistę aldosteronu
W kolejnym kroku należy dołączyć $\alpha$ -adrenolityk (doksazosyna) lub $\beta$ -adrenolityk (preferowane wazodylatacyjne)
W kolejnym kroku należy zamienić diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny na pętlowy, w szczególności przy znacznym upośledzeniu funkcji nerek
W kolejnym kroku należy rozważyć dołączenie leku bezpośrednio rozszerzającego tętniczkę (dihydralazyna) lub działającego ośrodkowo (klonidyna)
W wyjątkowych przypadkach rzeczywistego opornego nadciśnienia tętniczego, po wyczerpaniu wszystkich powyższych zaleceń farmakoterapii, można rozważyć procedury inwazyjne (denerwację nerek)
Kwalifikację do ewentualnego zabiegu denerwacji nerek pozostawia się hipertensjologom, a wykonanie kardiologom inwazyjnym w wyspecjalizowanych ośrodkach

lejnym kroku warto zastosować diuretyk pętłowy, szczególnie torasemid, zamiast leku tiazydowego/tiazydopodobnego, zwłaszcza przy upośledzonej funkcji nerek, a obowiązkowo u chorych z obniżonym przesączaniem kłębuszkowym (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Zwraca się uwagę, że w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego skuteczne mogą być niektóre leki starszej generacji, to znaczy leki bezpośrednio rozszerzające tętniczki — dihydralazyna lub działające ośrodkowo sympatykolytyki — klonidyna, rilmenidyna.

W przypadku opornego nadciśnienia tętniczego często konieczne jest stosowanie leków dwa razy na dobę.

**Układając algorytm postępowania w opornym nadciśnieniu tętniczym zdecydowaliśmy się, trochę intuicyjnie, na wskazanie w pierwszym kroku (czyli czwartym od początku terapii) zastosowania antagonisty aldosteronu, szczególnie spironolaktonu. Opieraliśmy się oczywiście w tym względzie na wielu pracach potwierdzających skuteczność leków tej grupy, subanalizie badania Symplicity-HTN3 i metaanalizach wykazujących większą skuteczność starszego spironolaktonu. Nasz wybór potwierdziły po kilku miesiącach wyniki opisanego wyżej badania PATHWAY-2, w którym u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym spironolakton okazał się skuteczniejszy niż doksazosyna i bisoprolol. Z kolei wybór w V rzucie  $\alpha$ - lub  $\beta$ -adrenolityku, przy braku innych przesłanek, może być zdeterminowany częstością akcji serca pacjenta. Zamiany diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego na pętłowy (preferowany torasemid) możemy dokonać szybciej niż to wynika z przedstawionego algorytmu.**

#### 5.12.2. Ablacja tętnic nerkowych (denerwacja nerek)

Denerwacja tętnic nerkowych ma solidne podstawy teoretyczne, aby oczekiwać skuteczności w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Pierwsze wyniki badań Symplicity-HTN1 i HTN2 wskazywały na dużą skuteczność zabiegu. Ponadto stwierdzano jej korzystny wpływ na profil glikemii oraz poprawę AHI u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym. Zainteresowanie denerwacją tętnic nerkowych i jej znaczenie jako ostatniego etapu leczenia opornego nadciśnienia tętniczego znacznie spadło po opublikowaniu wyników randomizowanego badania Symplicity-HTN3 — po 6 miesiącach obserwacji nie stwierdzono istotnego efektu hipotensyjnego. W przeprowadzonych subanalizach wykazano co prawda większą efektywność denerwacji u pacjentów rasy białej, poniżej 65. roku życia, bez niewydolności nerek i stosujących antagonistę aldosteronu, jednak

nawet wówczas całkowita redukcja była nieznaczna, poniżej 10 mm Hg. Procedura okazała się natomiast bezpieczna. Z kolei w randomizowanym badaniu PRAGUE-15 wykazano, że denerwacja tętnic nerkowych jest tak samo skuteczna w obniżaniu BP, jak dołączenie spironolaktonu. Natomiast w randomizowanym badaniu DENERHTN wykazano, że u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym, mimo stosowania leku hamującego układ RAA, antagonisty wapnia i diuretyku tiazydopodobnego wykonanie denerwacji jest bardziej skuteczne hipotensyjne niż dołączanie kolejnych leków hipotensyjnych, w tym spironolaktonu.

Według aktualnego „Stanowiska grupy ekspertów w sprawie zabiegów przezskórnej denerwacji nerek w leczeniu nadciśnienia tętniczego w Polsce”, opublikowanego jednak przed wynikami badań Symplicity-HTN3, PRAGUE-15 i DENERHTN, wskazaniem do zabiegu jest SBP w pomiarze klinicznym  $\geq 160$  mm Hg (średnia z 3 pomiarów) podczas stosowania co najmniej 3 leków hipotensyjnych w pełnych dawkach, w tym diuretyku. Konieczne jest u tych chorych wykluczenie wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego, a zwłaszcza pierwotnego hiperaldosteronizmu. Po badaniu Symplicity-HTN3 istnieją przesłanki, by pacjenci kwalifikowani do ablacji przyjmowali dodatkowo antagonistę aldosteronu.

Obecnie, do czasu potwierdzenia długoterminowej skuteczności denerwacji nerek, zaleca się pozostawienie kwalifikacji do tej procedury wyspecjalizowanemu ośrodkom hipertensjologicznym, a wykonanie doświadczonej kardiologom inwazyjnym.

**Podrozdział dotyczący denerwacji nerek jest nowością w Zaleceniach PTNT 2015 i pozycjonowanie tej metody różni się od przedstawionej w zaleceniach ESH 2013. Nie wynika to ze znacznej różnicy poglądów, lecz z faktu, że nasze zalecenia są o 2 lata późniejsze, a w tym czasie ukazało się wiele ważnych badań, w tym niekorzystne badanie Symplicity-HTN3, którego wyniki zapewne na kilka lat zahamują rozwój tej metody leczenia. Mimo to nie zdecydowaliśmy się na sugestię całkowitego zarzucenia denerwacji nerek w opornym nadciśnieniu tętniczym, proponując jej rozważenie (kolor żółty) po wykonaniu bez oczekiwanego efektu hipotensyjnego, wszystkich modyfikacji leczenia farmakologicznego, którego rola tym samym wzrasta. Uzasadnieniem są wyniki badania DENERHTN oraz rejestru europejskiego. Z całą pewnością jednak, w tej nowej sytuacji kwalifikacja do denerwacji nerkowej i jej wykonanie powinno być ograniczone do ośrodków specjalistycznych.**

## 6. Leczenie współistniejących czynników ryzyka (terapia pozahipotensyjna)

### 6.1. Leki hipolipemizujące

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowo-naczyniowymi obowiązkowe zastosowanie statyn wynika z ogólnych wytycznych towarzystw kardiologicznych, które zalecają obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy poniżej 70 mg/dl. Ostatnie wyniki randomizowanych badań klinicznych, systematyczne przeglądy i metaanalizy postulują nawet opcjonalne obniżanie cholesterolu frakcji LDL poniżej 55 mg/dl u chorych najwyższego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Rozpoczęcie leczenia statynami zaleca się również u wszystkich chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka (ryzyko incydentu w ciągu 10 lat > 20%) bez powikłań sercowo-naczyniowych, niezależnie od stopnia nadciśnienia tętniczego (atorwastatyna w badaniu ASCOT), dążąc do uzyskania stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy poniżej 100 mg/dl, a według niektórych wytycznych towarzystw kardiologicznych poniżej 70 mg/dl. W badaniu ASCOT wykazało ponadto, że dołączenie statyny do leczenia hipotensyjnego opartego na schemacie amlodipina–perindopril zmniejsza częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych w większym stopniu niż dołączenie statyny do leczenia hipotensyjnego opartego na atenololu i diuretyku tiazydowym. Również u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i umiarkowanym ryzykiem (> 15–20%) należy zastosować leczenie statyną (rosuwastatyna w badaniu JUPITER), nawet w przypadku umiarkowanej hipercholesterolemii, dążąc do uzyskania stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 115 mg/dl (ryc. 8).

Nowością aktualnych zaleceń jest wskazanie docelowych wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego. Wartości te mogą ulec wkrótce dalszemu obniżeniu przy wysokim ryzyku i w prewencji wtórnej, odpowiednio do < 70 i 55 mg/dl, co z wyprzedzeniem proponowali wprowadzić niektórzy eksperci Zaleceń PTNT 2015.

Paradoksalnie, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w prewencji pierwotnej istnieją podstawy do zastosowania statyn o najsilniejszym działaniu hipolipemizującym — rosuwastatyny (JUPITER) i atorwastatyny (ASCOT). Opisane w tym rozdziale większe korzyści stosowania statyn w skojarzeniu z nowszymi lekami hipotensyjnymi — antagonistą wapnia i ACE-I (ASCOT) oraz częste współistnienie nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii stanowią przesłanki do wprowadzenia w niedalekiej przyszłości przez jedną z firm farmaceutycznych trójskładnikowego preparatu perindopril + amlodipina + atrowastatyna.

### 6.2. Leczenie przeciwpłytkowe

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowo-naczyniowymi obowiązkowe stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylosalicylic acid*) wynika z ogólnych wytycznych towarzystw kardiologicznych, które zalecają ASA w dawce 75 mg. W tych przypadkach zastosowanie ASA nie powinno być uzależnione od stopnia kontroli BP. Przydatnym preparatem złożonym przeznaczonym dla takich pacjentów jest skojarzenie  $\beta$ -adrenolityku z ASA (bisoprolol + ASA).

Niedawno opublikowana duża metaanaliza występowania poważnych krwawień u pacjentów leczonych długotrwale ASA zmieniła podejście do stosowania tego preparatu w prewencji pierwotnej.

Sytuacja kliniczna	Wartość BP [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe BP 130–139/85–89	Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia 140–159/90–99	Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia 160–179/100–109	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia ≥ 180/110
Brak czynników ryzyka				
1–2 czynniki ryzyka		Statyna LDL < 115 mg/dl	Statyna LDL < 115 mg/dl	Statyna LDL < 100 mg/dl
≥ 3 czynniki ryzyka		Statyna LDL < 115 mg/dl	Statyna LDL < 100 mg/dl	Statyna LDL < 100 mg/dl
Powikłania narządowe, cukrzyca, PChN 3	Statyna LDL < 100 mg/dl	Statyna LDL < 100 mg/dl	Statyna LDL < 100 mg/dl	Statyna LDL < 100 mg/dl
Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego/PChN ≥ 4	Statyna LDL < 70 mg/dl	Statyna LDL < 70 mg/dl	Statyna LDL < 70 mg/dl	Statyna LDL < 70 mg/dl

**Rycina 8.** Wskazania do stosowania statyn u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym w zależności od globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego  
PChN 3 — przewlekła choroba nerek w 3 stadium (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); PChN ≥ 4 — przewlekła choroba nerek od 4 stadium (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

Sytuacja kliniczna	Wartość BP [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe BP 130–139/85–89	Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia 140–159/90–99	Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia 160–179/100–109	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia ≥ 180/110
Brak czynników ryzyka				ASA po normalizacji BP!
1–2 czynniki ryzyka				ASA po normalizacji BP!
≥ 3 czynniki ryzyka			ASA po normalizacji BP!	ASA po normalizacji BP!
Powikłania narządowe, cukrzyca, PChN 3	ASA	ASA po normalizacji BP!	ASA po normalizacji BP!	ASA po normalizacji BP!
Jawna choroba układu serco- naczyniowego/PChN ≥ 4	ASA	ASA	ASA	ASA

**Rycina 9.** Wskazania do stosowania kwasu acetylosalicylowego u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym w zależności od globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego

PChN 3 — przewlekła choroba nerek w 3 stadium (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); PChN ≥ 4 — przewlekła choroba nerek od 4 stadium (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy

Wykazano, że w tej grupie pacjentów korzyści ze stosowania ASA mierzone różnicą między zmniejszeniem liczby incydentów sercowo-naczyniowych a zwiększeniem poważnych krwawień nie są w pełni udowodnione. Zastosowanie ASA w takim wskazaniu wymaga zatem oceny stosunku korzyści do ryzyka krwawień. Biorąc pod uwagę aktualne doniesienia, małą dawkę ASA należy również rozważyć jedynie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wysokim (20–30%) lub bardzo wysokim (> 30%) globalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym. U tych pacjentów w celu zminimalizowania ryzyka udaru krwotocznego zaleca się rozpoczęcie leczenia ASA dopiero po uzyskaniu pełnej kontroli BP (ryc. 9). W związku z postępującymi ograniczeniami stosowania ASA w prewencji pierwotnej można rozważyć u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niepowikła-

nym i umiarkowanym/wysokim ryzykiem zastosowanie alternatywnych preparatów antyagregacyjnych posiadających badania kliniczne (np. standaryzowany wyciąg z pomidorów, którego działanie przeciwplatek jest słabsze niż ASA, lecz wielokierunkowe).

**Nie zmieniły się wskazania do zastosowania ASA u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Natomiast zmodyfikowano wymóg kontroli BP u tych pacjentów przed włączeniem ASA w taki sposób, że został on zniesiony w prewencji wtórnej, natomiast zastrzony w prewencji pierwotnej, z zaleceniem pełnej kontroli BP. De facto oznacza to pewne wzmocnienie pozycji ASA w prewencji wtórnej, a osłabienie w prewencji pierwotnej. Stąd wzmianka o alternatywnych naturalnych preparatach przeciwplatekowych w prewencji pierwotnej.**