

# Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego – wyzwanie XXI wieku

## Pharmacotherapy of arterial hypertension – the challenge of 21st century

prof. dr hab. med., prof. h.c. Paulin Moszczyński, mgr farm. Anna Moszczyńska-Serafin  
Tarnowska Szkoła Wyższa

PDF TEXT lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 29.07.2015

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie oporne, leczenie hipotensyjne, diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny II,  $\beta$ -blokery, blokery kanałów wapniowych.

**Streszczenie:** Rezultaty licznych badań dowodzą, że nadciśnienie tętnicze jest szeroko rozpowszechnione, niedostatecznie leczone i kontrolowane. Nadciśnienie powoduje wiele powikłań, takich jak choroba niedokrwienna serca, udar mózgu i schorzenia nerek. Choroba ta stanowi globalne wyzwanie zdrowotne, zwłaszcza w krajach rozwijających się ekonomicznie. Aby lekarze mogli podejmować najlepsze decyzje terapeutyczne, konieczne jest stałe śledzenie licznych informacji dotyczących leczenia hipotensyjnego. Europejskie Towarzystwo Nadciśnieniowe (ESH) i inne organizacje medyczne uważają za konieczne obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości  $< 140/90$  mm Hg. Artykuł przedstawia pięć głównych grup leków hipotensyjnych oraz monoterapię i leczenie złożone z kilku leków hipotensyjnych. Zwrócono szczególną uwagę na nowe dane pozwalające lepiej kontrolować nadciśnienie tętnicze. Omówiono terapię nadciśnienia tętniczego opornego i nadciśnienia w ciąży.

**Key words:** arterial hypertension, resistant hypertension, antihypertensive regimen, diuretics renin-angiotensin blockers, angiotensin II receptor blockers,  $\beta$ -blockers, calcium channel blockers.

**Abstract:** Results from many national surveys provide that arterial hypertension is highly prevalent, poorly treated and controlled. Hypertension causes many complications such as ischemic heart disease, stroke and renal dysfunction. This disease makes up an global health challenge, especially in economically developing countries. The volume of new information about the antihypertensive regimen requires continuous training for physicians to stay up-to-date and make the best clinical decisions. The European Society of Hypertension (ESH) and others medical societies suggest necessary to lose blood pressure  $< 140/90$  mmHg for all patients. The paper presents the five major classes of anti-hypertensive agents and provides an updated overview of the evidence supporting antihypertensive regimen, both in mono-therapy and in combination therapies with different classes of antihypertensive drugs. Emphasis is placed on new information to maintain better blood pressure control. Treatment of hypertension in special conditions, including treatment of resistant hypertension and hypertension in pregnancy are also mentioned.

### Wprowadzenie

Nadciśnienie tętnicze (NT) stanowi główną przyczynę udarów mózgu, choroby niedokrwiennej serca czy niewydolności nerek (drugą po cukrzycy przyczyną schyłkowej niewy-

dolności nerek wymagająca leczenia nerkozaściępczego) [21,32]. W krajach rozwiniętych jest pierwszą, natomiast wśród rozwijających się trzecią przyczyną zgonów. W grupie czynników ryzyka przedwcześnie zgonów, czyli takich, które miały miejsce przed 65. r.ż.

NT zajmuje pierwsze miejsce. Na NT choruje prawie miliard osób, 22% w krajach rozwijających się i 37,5% populacji w państwach o wysokim standardzie ekonomiczno-cywilizacyjnym. W 2025 r. liczba osób z NT osiągnie 1,5 mld. Leczenie NT stanowi jedno z głównych wyzwań medycznych XXI w.

Pomimo szerokiej wiedzy o NT, jest ono często źle leczone albo też w ogóle nieleczone. Globalna ocena tego zjawiska wykazała, że wśród chorujących na NT tylko 40,6% było leczonych, a spośród pacjentów leczonych – kontrolę ciśnienia < 140/90 mm Hg uzyskano za ledwie u 32,5% osób.

Opóźnienie momentu intensyfikacji terapii od 1,4 do 4,7 miesięcy zwiększało ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych o 12-20%, a wydłużenie czasu pomiędzy wdrożeniem intensyfikacji leczenia a następną wizytą ambulatoryjną do okresu > 2,7 miesięcy – zwiększało to ryzyko o 18%. Było to badanie retrospektywne, w którym oceniano 88 756 pacjentów z praktyk lekarzy pierwszego kontaktu w Wielkiej Brytanii w okresie 1986-2010 [33].

---

## Rozpoznanie NT

---

Wstępna diagnostyka NT powinna:

1. Potwierdzić rozpoznanie nadciśnienia.
2. Ustalić lub wykluczyć przyczyny wtórnych postaci NT.
3. Ocenić ryzyko sercowo-naczyniowe i powikłań narządowych [21,32].

Wymaga to dokonania pomiarów ciśnienia tętniczego krwi (CTK), zebrania wywiadów, przeprowadzenia badania przedmiotowego i wykonania testów diagnostycznych: chemicznych, radiologicznych i innych. Kontrola CTK powinna być wykonywana na obu rękach (mogą występować znaczące różnice i wówczas uwzględnia się wyższy pomiar CTK). Metaanalizy nieinwazyjnych badań wyka-

zały, że różnica CTK skurczowego > 15 mm Hg pomiędzy ramionami może zwiastować większe zagrożenie chorobami sercowo-naczyniowymi, łącznie ze zgonem [11]. Wahania CTK stwierdza się poczynając od krótkich okresów w trakcie całodobowej obserwacji, tj. zmienność „uderzenie do uderzenia”, „minuta do minuty”, „godzina do godziny” czy „dzień do nocy”, a kończąc na długoterminowych obserwacjach zmian CTK zależnych od pór roku. Według *China Kadoorie Biobank Study* CTK skurczowe Chińczyków było wyższe zimą niż w lecie – 145 vs 136 mm Hg i wiązało się ze wzrostem śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych o 41% (21-63%) [32].

Fluktuacje CTK nie są przypadkowe, gdyż stanowią odzwierciedlenie skomplikowanych interakcji między czynnikami środowiskowo-behawioralnymi a mechanizmami wewnętrznej regulacji CTK (układ neurohormonalny, homeostaza wodno-elektrolitowa). W 2010 r. zaktualizowano zalecenia Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) dotyczące wykonywania domowych pomiarów CTK. Eksperti ESH uznali za wskazane wykonywanie takich pomiarów u wszystkich chorych otrzymujących leczenie hipotensyjne w celu wykrycia nadciśnienia białego fartucha, nadciśnienia rzekomo opornego, ukrytego lub opornego, poprawy przestrzegania zaleceń przez chorych, a tym sposobem zwiększenia odsetka chorych skutecznie leczonych. W odniesieniu do badań poświęconych całodobowej rejestracji CTK należy zwrócić uwagę na związki dobowych wahań CTK z ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wykazano większe ryzyko u osób z nocnym NT lub wzrostem CTK w godzinach porannych.

*Stany nagłe związane z NT definiuje się jako wysokie wartości skurczowego lub rozkurczowego CTK (odpowiednio > 180 mm Hg i 120 mm Hg), związane z zagrażającymi lub*

postępującymi uszkodzeniami narządowymi, takimi jak encefalopatia nadciśnieniowa, udar mózgu, krwawienie wewnątrzczaszkowe, ostra niewydolność lewej komory serca, ostry obrzęk płuc, rozwarstwienie aorty, niewydolność nerek lub rzucawka.

Izolowanych wysokich wartości CTK bez uszkodzeń narządowych, często wiążących się z odstawieniem lub zmniejszeniem dawek leków hipotensyjnych, nie należy traktować jako stan zagrożenia życia, ale trzeba je opanować poprzez przywrócenie lub zintensyfikowanie farmakoterapii hipotensyjnej oraz wdrożenie leczenia sedatywnego i przeciwlękowego.

W diagnostyce NT należy uwzględnić zamaskowane NT, którego częstość występowania wynosi ok. 13% (zakres 10-17%). Na wzrost CTK w warunkach behawioralnych, w porównaniu z wartościami stwierdzanymi w gabinecie lekarskim, wpływ może mieć wiele przyczyn: młody wiek, płeć męska, palenie tytoniu, konsumpcja alkoholu, zażywanie leków, nadmierna aktywność fizyczna, stres, otyłość, cukrzyca i NT w wywiadach rodzinnych. Częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych u chorych z zamaskowanym NT jest ok. 2-krotnie większa niż w przypadku prawidłowego CTK i podobna do częstości ich występowania w utrwalonym NT [16]. NT maskowane stwierdzano u ok. 7,5% pacjentów uprzednio nieleczonych i uznawanych za normotensyjnych oraz wśród 29,3% ze zdiagnozowanym stanem przednadciśnieniowym (CTK skurczowe 130-139 mm Hg i/lub CTK rozkurczowe 85-89 mm Hg) [24]. U ok. 40% osób z tych grup wystąpiło utrwalone NT po upływie 5 lat. Prawidłowemu CTK stwierdzanemu tylko w gabinecie lekarskim, u pacjentów leczonych z powodu NT, przypisuje się nazwę maskowanego niekontrolowanego nadciśnienia [16].

Rozpoznanie NT u osoby w podeszłym wieku powinno się opierać na kilku pomiarach podczas dwóch wizyt ambulatoryjnych, po  $\geq 5$ -minutowym odpoczynku. Zaleca się zmierzyć ciśnienie także w pozycji stojącej w celu wykrycia podciśnienia lub NT zależnego od pozycji ciała, co jest szczególnie ważne u osób w podeszłym wieku z powodu sztywności dużych tętnic, osłabienia odruchu z baroreceptorów oraz dysregulacji autonomicznej [6,21].

### Farmakoterapia NT [9,21]

Do lat 60. XX w. większość lekarzy uważała obniżanie wysokich wartości CTK za niepotrzebne lub niebezpieczne dla zdrowia. Nawet wśród autorytetów medycyny panowała opinia o bezcelowości leczenia hipotensyjnego u osób z ciśnieniem niższym niż 200/100 mm Hg.

Przetłomem okazały się *Veterans Affairs Cooperative Study* przeprowadzone pod koniec lat 60. Porównano leczenia NT diuretykiem i rezerpiną z placebo. Badanie to zostało przerwane z powodu większej śmiertelności pacjentów z grupy placebo. Istnieją mocne dowody dotyczące korzyści zdrowotnych wynikających z redukcji wypadków sercowo-naczyniowych i zgonów, kiedy CTK jest  $< 140$  mm Hg [34].

*Zaleca się obniżyć CTK do wartości pomiędzy  $< 140/90$  mm Hg i  $> 130/80$  mm Hg.*

Większość badań wskazuje, że wartości trochę  $> 130$  mm Hg są optymalne [12,32,33]. Należy jednak wspomnieć o innych obserwacjach klinicznych. Metaanaliza 11 badań obejmująca 51 917 osób leczonych z powodu NT wykazała zdarzenia sercowo-naczyniowe (łącznie udary, zawały serca, niewydolność serca oraz zgony sercowo-naczyniowe) u 4167 chorych. Wyszukiwano wniosek, że w strategii leczenia hipotensyjnego – czy podjąć mniej lub bardziej intensywne leczenie – bardziej istotna

jest ocena wyjściowego ryzyka sercowo-naczyniowego niż wartość CTK.

Nowe progi docelowego ciśnienia tętniczego według *Eight Joint National Committee* z 2014 r. to:

- u chorych powyżej 60 lat – 150/90 mm Hg, zamiast 140/90, jak proponował *Seventh Joint National Committee*
- u pacjentów młodszych – 140/90 mm Hg, natomiast u pacjentów z cukrzycą – 140/90, zamiast dotychczasowego 130/90 mm Hg
- u chorych z przewlekłą chorobą nerek wartość progową ustalono na 140/90 mm Hg niezależnie od wieku.

Podnoszona jest celowość zmiany filozofii terapii NT na uwzględniającą ryzyko sercowo-naczyniowe, a nie bezwzględne wartości CTK.

Procedury rekomendujące docelowe CTK podczas leczenia hipotensyjnego powinny być weryfikowane co 3-4 lata z uwagi na stały postęp w diagnostyce i leczeniu NT [20].

W praktyce lekarskiej stosuje się pięć podstawowych grup leków hipotensyjnych:

1. Diuretyki.
2. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACAI; IKA) – u ok. 30% chorych może występować nadciśnienie niskoreninowe, w którym hamowanie RAAS (układ renina-angiotensyna-aldosteron – RAA lub RAAS – *renin-angiotensin-aldosterone system*) nie przynosi korzyści terapeutycznych.
3. Blokery receptora angiotensyny II (ARB – sartany).
4.  $\beta$ -blokery (BB; LBA).
5. Blokery kanałów wapniowych (BKW; ACa).

Ogólne zasady kojarzenia leków hipotensyjnych można określić stwierdzeniem „co nie jest zabronione, jest dozwolone” [9].

Do stanów klinicznych szczególnie wskazanych do stosowania BKW, z grupy pochodnych 1,4-dihydropirydyny, należą: izolowa-

ne NT skurczowe (zwłaszcza u osób w podeszłym wieku), dławica piersiowa o podłożu naczynioskurczowym (np. dławica Prinzmetala), przerost lewej komory, miażdżyca tętnic szyjnych, ciąża czy NT u pacjentów rasy czarnej. Dodatkowo warto zwrócić uwagę na plejotropowe, korzystne działania dihydropirydyn, takie jak wpływ na śródbłonek naczyniowy i uwalnianie tlenu azotu, hamowanie agregacji płytek, czy działanie przeciwmiażdżycowe i antyoksydacyjne. Dihydropirydyny zalicza się do „struktur uprzywilejowanych”, których budowa może służyć jako swego rodzaju „rusztowanie”, a odpowiednie modyfikacje grup podstawnikowych, takich jak grupa nitrowa czy etylowana grupa karboksylowa, decydują o możliwości oddziaływania leku na kanały wapniowe w wielu tkankach: mięśniówka gładka i poprzecznie prążkowana, struktury mózgowia czy linie klonalne komórek P12 w guzie chromochłonny nadnerczy oraz na kanały potasowe i sodowe.

Według najnowszych wytycznych ESC/ESH wykaz preferowanych połączeń leków hipotensyjnych przedstawia się następująco:

1. Diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny + ACEI.
2. Diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny + ARB.
3. Diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny + BKW. BKW + ACEI.
4. BKW + ARB.

Połączenie BB i diuretyku tiazydowego uznano za przydatne z pewnymi ograniczeniami [31]. Klinicyści zwracają uwagę na istniejącą „przepaść” pomiędzy zastosowaniem inhibitorów RAA w badaniach klinicznych a codzienną praktyką. Preparaty ACEI dość często stosowane są w zbyt niskich dawkach.

Antagoniści mineralokortykoidów to leki zlecane stosunkowo rzadko oraz w zbyt małych dawkach, z obawy, że powodują hiperkalemieję.

Leki z grupy MRA (antagonista receptora mineralokortykoidowego – spironolakton i eple-

renon) charakteryzują się stosunkowo łagodnym działaniem hipotensyjnym i moczopędnym. Działając na cewkę dalszą, powodują zmniejszenie zwrotnego wchłaniania sodu i zapobiegają utracie potasu z moczem. Stosowane są przede wszystkim u chorych na niektóre wtórne postaci NT przebiegającego z utratą potasu, a zwłaszcza u pacjentów z pierwotnym i wtórnym aldosteronizmem [27].

Należy przestrzegać pewnych zasad, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hiperkaliemii:

- nie wolno stosować antagonistów mineralokortykoidów u pacjentów ze stężeniem potasu  $>5$  mmol/l i/lub eGFR  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- zaleca się ścisłe monitorowanie poziomów potasu i sodu
- należy informować o konieczności przerwania leczenia w przypadku wymiotów, biegunki lub odwodnienia oraz o zagrożeniach wynikających z jednoczesnego stosowania suplementacji potasem.

Dane U.S. Medicare fee-for-service healthcare wykazały, że w latach 2007-2010 leczenie hipertensyjne stosowano u 275 493 osób w wieku  $\geq 60$  lat, w tym monoterapię u 210 605 i leczenie skojarzone u 64 888 pacjentów, najczęściej ACAL+tiazyd i ARB + tiazyd. Leki z grupy antagonistów mineralokortykoidów wykorzystuje się w leczeniu skojarzonym opornego nadciśnienia tętniczego (ONT). Badanie ASPIRANT prowadzone wśród 117 chorych z ONT wykazało, że dołączenie spironolaktonu do dotychczasowego leczenia spowodowało wyraźne obniżenie CTK w pomiarach jednorazowych, jak też w całodobowej rejestracji CTK [18]. Stosowanie aldosteronu jest korzystne u chorych z NT i rozkurczową niewydolnością serca. Standardy postępowania w leczeniu NT u chorych na cukrzycę rekomendują preparaty hamujące RAAS.

Obserwacje kliniczne na temat przydatności leków blokujących receptory  $\alpha_1$ -adrenergiczne w terapii NT dowodzą celowości ich stosowania w terapii skojarzonej [7]. Leki blokujące receptory  $\alpha$ -1-adrenergiczne blokują postsynaptyczne receptory  $\alpha$ -adrenergiczne obecne w ścianach naczyń, czego efektem jest rozszerzenie naczyń i zmniejszenie oporu obwodowego, a w konsekwencji działanie hipotensyjne [7]. W tej grupie leków rozróżnia się preparaty nieselektywne (blokujące receptory  $\alpha$ -1 i  $\alpha$ -2) – fenoksybenzamina i fentolamina oraz selektywne (blokujące receptory  $\alpha$ -1) – prazosyna, doksazosyna. Badania kliniczne wykazały korzystne działanie metaboliczne leków selektywnych. Dotyczy to zwłaszcza wpływu na profil lipidowy i węglowodanowy oraz na zjawisko insulinooporności. Z tego względu uzasadnione jest ich stosowanie u osób z NT współistniejącym z hiperlipidemią i cukrzycą, a także u mężczyzn z łagodnym przerostem gruczołu krokowego. Wśród najczęstszych działań niepożądanych leków blokujących receptory  $\alpha$ -adrenergiczne rejestrowano: hipotonię ortostatyczną, uczucie zmęczenia, senność oraz bóle głowy.

Stosunkowo nowym lekiem hipotensyjnym jest inhibitor reniny – aliskiren, zatwierdzony przez FDA w 2007 r. Aliskiren w dawce 150-300 mg, podawany raz dziennie przez 12 miesięcy, obniżał CTK skurczowe (średnio o 28 mm Hg) i rozkurczowe (12,8 mm Hg) oraz masę lewej komory serca. Leczenie było bezpieczne, także w połączeniu z ACAL lub ARB. Program *Aliskiren in Latin America Study* (ALAS) prowadzony przez 6 miesięcy wykazał, że lek był bezpieczny i skutecznie obniżał zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe CTK. Stosowano aliskiren oddzielnie oraz w połączeniu z HCTH. Łącząc aliskiren z diuretykiem tiazydowym lub BKW uzyskiwano większą skuteczność hipotensyjną oraz

korzystny wpływ na wydalanie białka z moczem i na stężenie peptydu natriuretycznego typu B. Metaanaliza 14 badań z lekami hipotensyjnymi wykazała: skuteczność aliskirenu w redukcji umiarkowanego NT podobnie jak HCHT; większą skuteczność w normalizacji rozkurczowego CTK od ACAI i podobną skuteczność terapeutyczną jak ARB [8]. Kuraacja aliskirenem jest przedmiotem ożywionej dyskusji. Ostatnie badania sugerują, że aliskiren nie powinien być stosowany u chorych z niewydolnością nerek oraz łączony z ACAI i ARB [2].

Przez wiele lat nadciśnienie białego fartucha uważano za anomalię behawioralną, która nie zawsze stanowiła wskazania do farmakoterapii. W tej grupie osób nie przeprowadzono jednak większych randomizowanych badań oceniających wpływ leków hipotensyjnych na zachorowalność i zgonu sercowo-naczyniowe [6]. Badania SystEur wskazują, że farmakoterapia w przypadku NT białego fartucha obniża CTK w pomiarach ambulatoryjnych oraz chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w mniejszym stopniu niż u chorych z utrwalonym NT. U 50% chorych, ogółem 284 osób w wieku powyżej 80 lat objętych programem *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET), stwierdzono NT białego fartucha. Leczenie perindoprilem wykazało zmniejszenie liczby zgonów i wypadków sercowo-naczyniowych [5].

### **MIEJSCE $\beta$ -BLOKERÓW (LBA;BB) W TERAPII NT [21,31]**

Procedury europejskie uznają, że BB, diuretyki, BKW, ACEI i ARB są odpowiednie do rozpoczęcia i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniach, legalizując w ten sposób 5 podstawowych grup leków hipotensyjnych – klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych A.

BB redukują śmiertelność po zawale serca niezależnie od wieku [14]. Metaanalizy dotyczące skuteczności terapii hipotensyjnej nie dowiodły występowania istotnych różnic między grupami wymienionych leków. Według wytycznych amerykańskich – poza określonymi sytuacjami klinicznymi: choroba wieńcowa, przebyty zawał serca i niewydolność serca – BB nie powinny być zaliczane do leków pierwszego wyboru z uwagi na negatywne skutki w zakresie metabolizmu węglowodanów, upośledzenie funkcji seksualnych, uczucie zmęczenia i zmniejszenie tolerancji wysiłku fizycznego. Należy zwrócić uwagę na fakt, że eksperci amerykańscy opierali się na wynikach badań, w których stosowano przede wszystkim atenolol. Podsumowując dotychczasowe opinie i opierając się na najnowszych badaniach, można stwierdzić, że skuteczność terapeutyczna BB, z wyjątkiem atenololu, zwłaszcza nowych BB rozszerzających naczynia obwodowe (nebiwolol, karwedilol, celiprolol) nie jest gorsza niż innych preparatów hipotensyjnych. Mogą być stosowane niezależnie od płci i wieku.

### **LEKI WIELOSKŁADNIKOWE**

#### **(TABLETKI WIELOSKŁADNIKOWE, POLYPILL)**

Jednym z problemów terapeutycznych tensjologii, jest fakt, że często należy stosować jednocześnie kilka leków [17, 22,29]. Koncepcja „polypill” liczy ponad 10 lat. Stworzenie polypill pociąga za sobą trudności laboratoryjne w syntezie oraz problemy związane z prawnymi aspektami ochrony patentowej leków. Rodzi się również pytanie, jakie leki powinny składać się na taką tabletkę oraz w jakich dawkach? Istnieją obserwacje, że stosowanie połowy zwykajowych dawek trzech leków hipotensyjnych, które połączono w polypill, jest wystarczające do osiągnięcia planowanych efektów terapeutycznych [15]. Stosowanie polypill ma szereg

potencjalnych korzyści wynikających z prostoty stosowania, a tym samym poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich oraz znacznie niższych kosztów leczenia.

W Stanach Zjednoczonych rekomendowane są trzyskładnikowe polypill:

- walsartan (VAL)/amlodypina (AML)/hydrochlorothiazide (HCTZ)
- olmesartan, medoksomil (OM)/AML/HCTZ
- aliskiren (ALI)/VAL/HCTZ [10].

52-tygodniowa terapia złożona: OM 40 mg, AML 10 mg i HCTZ 25 mg, w porównaniu z leczeniem dwuskładnikowym: OM 40 + AML 10 mg; OM 40 + HCTZ 25 mg; AML 10 + HCTZ 25 mg, była lepiej tolerowana i bardziej skuteczna w redukcji CTK. Na polskim rynku farmaceutycznym jest dostępnych wiele preparatów złożonych.

#### MONOTERAPIA CZY LECZENIE SKOJARZONE?

W USA stosowanie środków hipotensyjnych wzrosło z 64% w 2001 r. do 77% w 2009 r., a zapotrzebowanie na politerapię z 37% do 48%. Według ASH/ISH u chorych z CTK 140-159/90-99 mm Hg leczenie należy rozpocząć od monoterapii, a jeśli wynosi  $\geq 160/100$  mm Hg – od leczenia skojarzonego.

Eksperti JNC8 (*The Eight Joint National Committee*) proponują do wyboru 3 schematy postępowania:

1. Rozpocząć leczenie jednym lekiem hipotensyjnym, zwiększać jego dawkę do maksymalnej, i w razie potrzeby dołączyć drugi lek.
2. Rozpocząć leczenie jednym lekiem hipotensyjnym i w razie potrzeby dołączyć drugi lek przed osiągnięciem maksymalnej dawki pierwszego leku.
3. Rozpocząć leczenie dwoma lekami (w osobnych preparatach lub w preparacie złożonym).

Wybór określonego leku jest podyktowany jego skutecznością, objawami niepożądanymi, chorobami współistniejącymi i ceną [2].

Jeśli lekiem zastosowanym jako pierwszy nie był diuretyk, to należy go włączyć w drugiej kolejności.

W złożonych lekach hipotensyjnych najczęściej spotyka się połączenie ACAI z HCTZ.

Leki o umiarkowanym działaniu moczopędnym – chlortalidon i indapamid, w porównaniu z HCTZ, cechują się istotnie dłuższym okresem działania i czasem półtrwania w surowicy; rzadziej obserwuje się hipokaliemię [13]. Istotnym efektem terapii chlortalidonem i indapamidem w porównaniu z HCTZ jest również mniejsza częstość występowania hipercholesterolemii i hipertriglicydemii, hiperurykemii oraz hiperglikemii. Chlortalidon wykazuje szereg właściwości określanych jako plejotropowe: działa antyoksydacyjnie, poprawia funkcję śródbłonka i zmniejsza aktywność płytek. Podobnie indapamid wpływa korzystnie na biologię ściany naczynia, poprawia funkcję śródbłonka, a także zmniejsza sztywność i tempo propagacji fali tętna w naczyniach centralnych. Leki te mają potwierdzoną skuteczność w redukcji poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (chlortalidon: badania SHEP, ALLHAT; indapamid: badania ADVANCE, HYVET, PROGRESS).

Innym ciekawym spostrzeżeniem jest różna skuteczność hipotensyjna w zależności od pory dawkowania moczopędnych leków pętlowych. Torasemid, podawany na noc w porównaniu z dawkowaniem porannym, prowadził do lepszej kontroli ciśnienia (64% vs 23%,  $p < 0,001$ ).

W kilku metaanalizach oceniano wpływ politerapii hipotensyjnej na śmiertelność, ryzyko udaru mózgu i zawału serca. Analizowano skuteczność leczenia: połączenie lacydypina + HCTZ vs atenolol + HCTZ; amlodypinę + HCTZ porównywano z walsartanem + HCTZ; felodypina + HCTZ była porównana z placebo + HCTZ oraz połączenie benidypina + diuretyk

porównywano z benidypiną + walsartan i benidypiną +  $\beta$ -bloker. Stwierdzono, że u pacjentów po 65. r.ż. powinno być preferowane stosowanie kombinacji BKW + diuretyk, ze względu na korzystne działanie prewencyjne w odniesieniu do udarów mózgu i zawałów serca.

Analiza terapii 1254 osób z niekontrolowanym NT otrzymujących co najmniej trzy leki wykazała niewłaściwą kompozycję preparatów u 40,4% pacjentów. Dwa leki o takim samym mechanizmie działania stosowano u 28% badanych. Dawki diuretyków były zbyt małe, a  $\alpha$ -1-blokerów dołączano rzadko.

### **NADCIŚNIENIE TĘNICZE OPORNE NA LECZENIE (ONT)**

*Jeżeli mimo leczenia zmianą stylu życia i żywienia oraz farmakologicznego trzema lub więcej lekami (w tym diuretykiem) nie udało się obniżyć CTK poniżej 140/90 mm Hg lub jeżeli pomimo stosowania trzech lub więcej leków hipertonicznych ciśnienie skurczowe było  $\geq 160$  mm Hg ( $\geq 150$  mm Hg dla pacjentów z cukrzycą typu 2), wówczas NT traktuje się jako odporne na leczenie (ONT).*

W badaniu ASCOT BPLA podczas 5-letniej obserwacji ONT stwierdzono u 50% leczonych. Jednoczesna terapia atorwastatyną czy aspiryną zmniejszała prawdopodobieństwo wystąpienia ONT w trakcie leczenia hipotensyjnego.

#### **PRZYCZYNY ONT [1]:**

- brak współpracy pacjenta – nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych
- brak modyfikacji stylu życia, w tym przyrost masy ciała, nadmierne spożycie alkoholu
- przyjmowanie leków i substancji powodujących wzrost CTK takich jak: sympatykomimetyki – leki zmniejszające obrzęki błony śluzowej nosa, leki hamujące apetyt, doustna antykoncepcja, steroidy nadner-

czowe, inhibitory kalcyneuryny, leki stymulujące erytropoezę, lukrecja, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory COX-2, kokaina, amfetamina, inne zakazane używki

- zespół bezdechu śródsewnego
- nierozpoznane nadciśnienie wtórne
- powikłania narządowe.

#### **TERAPIA ONT [1]**

Chociaż w niektórych przypadkach ONT można skutecznie obniżyć CTP za pomocą zwiększanej dawki diuretyku, większość pacjentów wymaga stosowania więcej niż trzech leków hipotensyjnych. Preparaty wszystkich klas o częściowo lub całkowicie różnym mechanizmie działania od stosowanych dotychczas leków hipotensyjnych mogą skutecznie obniżyć CTK [1,21].

Pozytywne wyniki stwierdzano po dodaniu antagonistów receptorów mineralokortykoidowych, np. spironolaktonu, nawet w niskich dawkach (25-50 mg/d.) [25], eplerenonu,  $\alpha$ -1-adrenolityku – doksazosyny, a także zastosowaniu diuretyku pętlowego (furosemidu, torasemidu) zamiast tiazydu lub chlortalidonu przy upośledzonej funkcji nerek. W przypadku ONT, z uwagi na fakt, że objętość krwi bywa zwiększona, można zastosować amilorid, chociaż nie należy go podawać przy istotnie obniżonej wartości eGFR ze względu na ryzyko hiperkaliemii.

Stosuje się także dihidralazynę – pochodną hydrazynoftalazy, która obniża przede wszystkim CTK rozkurczowe. Rozszerza tętniczki obwodowe, zwiększa przepływ krwi oraz zmniejsza obciążenie następcze. Lek ten może jednak uszkadzać wątrobę.

#### **NT W PODESZŁYM WIEKU I W CUKRZYCY [3]**

U osób w podeszłym wieku leczenie NT musi być zindywidualizowane [14,21,23]. Leczenie 3260 pacjentów w wieku 70 do 84 lat z izo-



lowanym skurczowym CTK 160-199 mm Hg wykazało bezpieczną i korzystną zdrowotnie redukcję CTK do wartości  $\geq 140$  mm Hg i  $< 150$  mm Hg [23]. Podnoszone są zastrzeżenia z uwagi na większe ryzyko wypadków sercowo-naczyniowych i niewydolności nerek u osób w wieku  $\geq 60$  lat, kiedy wdrażano leczenie hipotensyjne dopiero przy CTK  $\geq 150/\geq 90$  mm Hg.

Międzynarodowe obserwacje Syst-Eur trwające 2 lata wykazały, że terapia nitrendypiną, lekiem z grupy BKW, izolowanego skurczowego NT u chorych w podeszłym wieku zmniejszała ryzyko udaru mózgu oraz powikłań sercowo-naczyniowych. W badaniu wzięto udział 4695 chorych w wieku  $\geq 60$  lat, z izolowanym skurczowym NT (CTK skurczowe 160-219 mm Hg, rozkurczowe  $< 95$  mm Hg), w tym 492 chorych na cukrzycę typ 2. W żadnej z wielu obserwacji klinicznych, w których oceniano skuteczność terapii hipotensyjnej i częstotliwość występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów w podeszłym wieku, średnie skurczowe CTK nie było  $< 140$  mm Hg. Kiedy porównywano bardziej i mniej intensywne obniżanie CTK, nie stwierdzono korzyści z redukcji skurczowego CTK do średnich wartości 136 i 137 mm Hg w porównaniu ze 145 i 142 mm Hg. Ocena terapii hipotensyjnej u osób z cukrzycą typu 2 wykazała, że redukcja ciśnienia skurczowego o 10 mm Hg zmniejszała ryzyko zgonu o 13%, zdarzeń sercowo-naczyniowych o 11%, epizodów wieńcowych o 12%, udarów mózgu o 27%, retinopatii o 13% i albuminurii o 17%.

#### **NT W CIĄŻY [15,19]**

*Nadciśnienie ciążowe (NTC) to zwiększone CTK  $\geq 140/90$  mm Hg, stwierdzone po raz pierwszy po 20. tygodniu ciąży bez towarzyszącego białkomoczu i powracające do wartości prawidłowych w ciągu 12 tygodni po porodzie.*

Rozpoznanie ostateczne stawia się po porodzie. Nadciśnienie ciążowe stwierdza się u 5-6% kobiet w ciąży. W Polsce NT występuje u ok. 6-8% wszystkich ciąż. Patofizjologia NTC nie jest znana, ale jeśli nie wiktła go stan przedzrzucawkowy, rokowanie dla matki i jej dziecka jest dobre. Mimo to NTC może być zapowiedzią pojawienia się NT przewlekłego w dalszych latach życia.

NTC nie jest jednolitą jednostką chorobową, ponieważ obejmuje:

- nadciśnienie tętnicze istniejące przed ciążą (przewlekłe)
- nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą
- nadciśnienie tętnicze istniejące przed ciążą z nałożonym nadciśnieniem indukowanym ciążą z białkomoczem
- nieokreślone nadciśnienie tętnicze przed porodem.

Metylodopa należy do najlepiej przebadanych leków hipotensyjnych u kobiet w ciąży. Nie stwierdzono ani szkodliwego, ani teratogennego wpływu metylo-dopy w długofalowej obserwacji. Metylodopa działa głównie ośrodkowo, jako fałszywy przekaźnik  $\alpha$ -metyloadrenaliny. Zajmuje miejsca adrenaliny i noradrenaliny w ośrodkowym układzie nerwowym oraz w zakończeniach obwodowych, obniża opór obwodowy poprzez pobudzenie presynaptycznych hamujących receptorów  $\alpha_2$ . Zaletą jej stosowania jest stabilny przepływ maciczno-łożyskowy i niezaburzona hemodynamika u płodu. Przyczyną oporności przy jej stosowaniu może być zatrzymanie wody w ustroju. Należy wówczas próbować połączenia z małą dawką diuretyku.

Labetalol –  $\alpha/\beta$ -adrenolityk jest coraz powszechniej stosowanym lekiem. Zalecany jest głównie w trzecim trymestrze ciąży i w okresie okołoporodowym. Labetalol zmniejsza opór obwodowy, mając niewielki

wpływ na rzut serca. W terapii ciężkiego NT stosuje się go w pompie infuzyjnej w dawce maksymalnie 20-40 mg w ciągu 20 minut. Jeśli mimo podania łącznej dawki 220 mg i.v. nie nastąpi satysfakcjonujące CTK, należy wprowadzić do terapii inny preparat. Labetalol obniża CTK wolniej niż nifedypina, nie zwiększa częstotliwości rytmu serca, a ryzyko hipotensji jest mniejsze niż przy stosowaniu dożylnym dihydralazyny. Labetalol zmniejsza ciśnienie śródczaszkowe, nie zmieniając perfuzji mózgowia.

Nifedypina jest spośród BKW najczęściej stosowanym lekiem w leczeniu NTC.

Dihydralazyna była do niedawna bardzo szeroko stosowana w przypadku ostrego NT u kobiet w ciąży. Może ona wywołać tachykardię u płodu oraz niekorzystnie wpływa na przepływ maciczno-łożyskowy.

Diuretyki u kobiet w ciąży podaje się tylko w wyjątkowych sytuacjach. W przypadku bezpośredniego zagrożenia życia, jakim jest obrzęk płuc, usprawiedliwione jest zastosowanie diuretyków pętlowych, np. furosemidu. Najczęstszym wskazaniem dla tiazydowych leków moczopędnych jest wysokie CTK rozkurczowe, utrzymujące się pomimo terapii NT z zastosowaniem kilku leków.

U kobiet w ciąży nie należy stosować ACAI i ARB. Leki te mogą wywołać zespół defektów rozwojowych, do którego zalicza się małowodzie, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu i niedorozwój płodu, dysplazję nerek. Spironolakton jest antyandrogenem, a za tym może feminizować męskie płody.

## NOWE LEKI I METODY LECZENIA

Nowe leki hipotensyjne (donory tlenu azotu, antagoniści wazopresyny, neutralne inhibitory endopeptydazy, inhibitory syntetazy aldosteronowej) znajdują się we wczesnej fazie badań.

W ostatnich latach obserwujemy znaczący rozwój nowych metod w leczeniu ONT – przezskórnej denerwacji nerek oraz stymulacji baroreceptorów szyjnych. Ważna jest właściwa kwalifikacja potencjalnych kandydatów do leczenia inwazyjnego.



## Piśmiennictwo:

1. Acelajado MC, Calhoun DA. Resistant hypertension, secondary hypertension, and hypertensive crises: diagnostic evaluation and treatment. *Cardiol Clin.* 2010;28:639-54.
2. Angeli F, Reboldi G, Poltronieri C et al. Efficacy and safety profile of aliskiren: practical implications for clinicians. *Curr Drug Saf.* 2014; 9:106-17.
3. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2011;123:2434-2506.
4. Beckett N, Peters R, Leonetti G et al. HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens.* 2014;32:1478-87.
5. Bulpitt CJ, Beckett N, Peters R et al. Does white coat hypertension require treatment over age 80?: Results of the hypertension in the very elderly trial ambulatory blood pressure side project. *Hypertension* 2013; 61:89-94.
6. Caccioliati C, Tzourio C, Hanon O. Blood pressure variability in elderly persons with white-coat and masked hypertension compared to those with normotension and sustained hypertension. *Am J Hypertens.* 2013;26:367-372.
7. Chapman N, Chen CY, Fujita T et al. Time to re-appraise the role of alpha-1 adrenoceptor antagonists in the management of hypertension? *J. Hypertens.* 2010;28:1796-1803.
8. Chen Y, Meng L, Shao H, Yu F. Aliskiren vs. other antihypertensive drugs in the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Hypertens Res.* 2013;36:252-61.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560 - 2572.
10. Chrysant SG. Single-pill triple-combination therapy: an alternative to multiple-drug treatment of hypertension. *Postgrad Med.* 2011;123:21-31.
11. Clark CE, Taylor RS, Shore AC et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379 (9819): 905-914.
12. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010;304:61-68.
13. Di Nicolantonio JJ. Hydrochlorothiazide: is it a wise choice? *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13:807-14.
14. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011;8:13-28.
15. Foo L, Tay J, Lees CC et al. Hypertension in pregnancy: natural history and treatment options. *Curr HypertensRep.* 2015,17(5):36. doi: 10.1007/s11906-015-0545-1
16. Franklin SS, O'Brien E, Thijs L et al. Masked Hypertension. A Phenomenon of Measurement, Hypertension. 2015;65:16 -20.
17. Holzgreve H. Health and longevity by one tablet daily. Fiction and hard facts on the polypill (in German). *MMW Fortschr Med.* 2014;156:55-7.
18. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 Evidence-based gu-

- ideline for the management of high blood pressure in adults: report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-520.
19. Jiang N, Liu Q, Liu L et al. The effect of calcium channel blockers on prevention of preeclampsia in pregnant women with chronic hypertension. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015; 42:79-81.
  20. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res.* 2008;31: 2115-2127.
  21. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013; 34:2159-2219.
  22. Nguyen C, Cheng-Lai A. The polypill a potential global solution to cardiovascular disease. *Cardiology in Review* 2013; 21:49-5.
  23. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension, in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension, Study. *Hypertension* 2010; 56:196-202.
  24. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension, diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens.* 2011; 24:52-58.
  25. Prejbisz A, Januszewicz A. Antagoniści aldosteronu w terapii opornego nadciśnienia tętniczego. *Terapia* 2014; 22:43-50.
  26. Sundröm J i wsp. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014;384(9943):591-8.
  27. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M. et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011;57:1069-1075.
  28. White WB, Gulati V. Managing hypertension with ambulatory blood pressure monitoring. *Curr Cardiol Rep.* 2015 Feb;17(2):2. doi: 10.1007/s11886-014-0556-6.
  29. Wiley B, Fuster V. The concept of the polypill in the prevention of cardiovascular disease. *Ann Glob Health.* 2014; 80:24-34.
  30. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym. *Kardiologia* 2013; 71, supl. III: 27–118 DOI: 10.5603/KP.2013.0177 ISSN 0022-9032.
  31. Xu W, Goldberg SI, Shubina M et al. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015; 350 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h158> - Published 05 February 2015.
  32. Yang L, Li L, Lewington S et al. China Kadoorie Biobank Study Collaboration. Outdoor temperature, blood pressure, and cardiovascular disease mortality among 23 000 individuals with diagnosed cardiovascular diseases from China. *Eur Heart J.* 2015; 36:1178-85.
  33. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. *J Hypertens.* 2009; 27: 923-9345.
  34. Zhang Y, Zhang X, Liu L et al. Is a systolic blood pressure target, 140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J.* 2011; 32:1500-1508.

(pełna lista zawierająca 58 pozycji – u Autorów)

prof. dr hab. med., prof. h.c. Paulin Moszczyński  
paaulin@wp.pl

info

## Hipercholesterolemie i dyslipidemie

mechanizmy, diagnostyka, leczenie

prof. Krzysztof J. Filipiak,  
prof. Dariusz Sitkiewicz

Niniejsza monografia jest w naszej ocenie wyjątkowa. Piszą ją bowiem zespoły interdyscyplinarne, a więc mamy nadzieję, że informacje zawarte w tym opracowaniu okażą się przydatne w codziennej praktyce klinicznej dla wielu osób ze środowiska medycznego: lekarzy, diagnostów laboratoryjnych i farmaceutów. Mogą one być przydatne także dla szerokiej rzeszy osób, które są zainteresowane dokładniejszą kontrolą własnego stanu zdrowia.



OGŁOSZENIE WYDAWCY

KSIEGARNIA INTERNETOWA  
SKLEP.MEDYK.COM.PL

zamówienia można składać:  
telefonicznie 801 55 45 42  
oraz na stronie internetowej  
[www.medyk.com.pl](http://www.medyk.com.pl)