

Andrzej Januszewicz, Aleksander Prejbisz

Oporne nadciśnienie tętnicze jako problem w praktyce klinicznej

The issue of treatment-resistant hypertension in clinical practice

Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz, Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, Polska, tel.: +48 22 343 43 39, faks: +48 22 343 45 17, e-mail: ajanu@op.pl

Department of Hypertension, Institute of Cardiology, Warsaw, Poland

Correspondence: Professor Andrzej Januszewicz, MD, PhD, Department of Hypertension, Institute of Cardiology, Alpejska 42, 04-628 Warsaw, Poland, tel.: +48 22 343 43 39, fax: +48 22 343 45 17, e-mail: ajanu@op.pl

Streszczenie

Oporne nadciśnienie tętnicze definiowane jest jako sytuacja kliniczna, kiedy wykorzystując zasady modyfikacji stylu życia oraz leczenie farmakologiczne – obejmujące diuretyk i dwa inne leki hipotensyjne z różnych grup w adekwatnych dawkach (schemat nie musi uwzględniać antagonisty receptora mineralokortykoidowego) – nie udaje się obniżyć ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego odpowiednio poniżej 140 mm Hg i 90 mm Hg. Dotychczasowe badania wskazują na sięgający blisko 13% odsetek występowania opornego nadciśnienia tętniczego w populacji leczonej hipotensyjnie. Z ogólnopolskiego badania NATPOL 2011 wynika, że częstość występowania opornego nadciśnienia tętniczego sięga 13% chorych leczonych na nadciśnienie tętnicze. Zwrócono uwagę, że do czynników predysponujących do rozwoju opornego nadciśnienia tętniczego lub/i związanych z nim należą zwłaszcza: bardziej zaawansowany wiek, wysokie/wyższe wyjściowe ciśnienia tętnicze (przede wszystkim skurczowe), otyłość, nadmierne spożycie soli kuchennej, przewlekła choroba nerek czy cukrzyca. Panuje zgodny pogląd, że obok nieprzestrzegania zasad modyfikacji stylu życia jedną z najczęstszych przyczyn opornego nadciśnienia tętniczego jest niewłaściwy schemat leczenia hipotensyjnego lub/i niestosowanie się do zaleceń terapeutycznych. We współczesnych zaleceniach dotyczących postępowania z chorym na oporne nadciśnienie podkreśla się również znaczenie wykrycia przyczyny rozwoju nadciśnienia wtórnego. Zajmuje to bardzo ważne miejsce w schemacie postępowania z chorym na oporne nadciśnienie tętnicze i może ułatwić prowadzenie leczenia farmakologicznego. W przypadku nieosiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego zaleca się dołączenie leku z grupy antagonistów receptora aldosteronu. W sytuacji nieskuteczności terapii niefarmakologicznej i farmakologicznej w wybranych przypadkach do rozważenia pozostaje leczenie zabiegowe nadciśnienia opornego.

Słowa kluczowe: oporne nadciśnienie tętnicze, występowanie, przyczyny, diagnostyka, leczenie farmakologiczne, leczenie zabiegowe

Abstract

Resistant hypertension is defined as a clinical situation characterised by a failure to achieve lower systolic and diastolic blood pressure levels below 140 mm Hg and 90 mm Hg, respectively, despite the use of the principles of lifestyle modification as well as pharmacological treatment, including a diuretic as well as two other antihypertensives belonging to different groups, administered at adequate doses (mineralocorticoid receptor may not be included in the regimen). Previous studies suggest that the prevalence of resistant hypertension in the population of patients receiving antihypertensive treatment is 13%. According to a Polish nationwide survey NATPOL 2011, 13% of patients treated due to hypertension suffer from resistant hypertension. It was noted that factors predisposing and/or related to the development of resistant hypertension primarily include: advanced age, high/increased baseline blood pressure (systolic pressure in particular), obesity, excessive salt intake, chronic renal disease and diabetes. There is a consistent view that apart from non-compliance with lifestyle modification, an inadequate antihypertensive regimen and/or non-compliance with therapeutic indications are among the most common causes of treatment-resistant hypertension. Current recommendations for the management of patients with resistant hypertension also stress the importance of identifying the causes of secondary hypertension. This represents a very important element in the management of resistant hypertension and may facilitate pharmacological treatment. In the case of failure to achieve blood pressure target values, it is recommended to include a drug belonging to aldosterone receptor antagonists. If both, non-pharmacological and pharmacological therapies prove inefficient, surgical treatment of resistant hypertension may be considered in selected cases.

Key words: resistant hypertension, occurrence, causes, diagnostics, pharmacological treatment, surgical treatment

WPROWADZENIE

Ostatnio wielką wagę przykładana się do zagadnienia opornego nadciśnienia tętniczego – stanowi ono ważny problem kliniczny nie tylko ze względu na stosunkowo wysoką częstość występowania w populacji chorych leczonych hipotensyjnie, ale również konieczność przeprowadzenia właściwej diagnostyki i ustalenia skutecznego postępowania terapeutycznego⁽¹⁾.

Podkreśla się, że chory na oporne nadciśnienie tętnicze charakteryzuje się zazwyczaj bardziej wyrażonym rozwojem wczesnych i późnych powikłań narządowych w porównaniu z pacjentem ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym – dotychczasowe badania wskazują zwłaszcza na wyższe ryzyko wystąpienia udaru mózgowego i innych poważnych powikłań w układzie sercowo-naczyniowym⁽²⁾.

Zasady diagnostyki chorego na oporne nadciśnienie tętnicze zostały uwzględnione w obowiązujących wytycznych European Society of Hypertension i European Society of Cardiology (ESH/ESC) z 2013 roku. Schemat postępowania z chorym na oporne nadciśnienie tętnicze jest przedmiotem odrębnych, ogłoszonych w 2008 roku zaleceń opracowanych przez American Heart Association (AHA)⁽³⁾.

DEFINICJA I CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA

Oporne nadciśnienie tętnicze definiowane jest jako sytuacja kliniczna, kiedy wykorzystując zasady modyfikacji stylu życia oraz leczenie farmakologiczne – obejmujące diuretyki i dwa inne leki hipotensyjne z różnych grup w adekwatnych dawkach (schemat nie musi uwzględniać antagonisty receptora mineralokortykoidowego) – nie udaje się obniżyć ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego odpowiednio poniżej 140 mm Hg i 90 mm Hg⁽²⁾.

Zaproponowano również inną definicję, zgodnie z którą oporność na terapię oznacza konieczność przyjmowania czterech i więcej leków hipotensyjnych dla zapewnienia kontroli ciśnienia tętniczego krwi⁽³⁾.

W latach 2011–2014 ukazało się kilka ważnych prac z zakresu epidemiologii, patofizjologii i leczenia nadciśnienia opornego; zagadnienie to omawiano też w piśmiennictwie polskim.

Opublikowana w 2011 roku analiza badania NHANES, oceniającego w latach 2003–2008 skuteczność terapii nadciśnienia tętniczego w Stanach Zjednoczonych, wskazuje na sięgający blisko 13% odsetek występowania opornego nadciśnienia tętniczego w populacji leczonej hipotensyjnie. Również najnowsze badanie przeprowadzone w Hiszpanii u ponad 68 tysięcy chorych leczonych hipotensyjnie wykazało, że oporne nadciśnienie tętnicze występuje u 12,2% badanych^(4–6).

Z ogólnopolskiego badania NATPOL 2011 wynika, że częstość występowania opornego nadciśnienia tętniczego sięga 13% populacji chorych leczonych hipotensyjnie⁽¹⁾.

INTRODUCTION

Recently much attention is paid to the issue of treatment-resistant hypertension, which represents an important clinical concern not only due to its relatively high prevalence in the population of patients receiving antihypertensive treatment, but also due to the need to implement adequate diagnostics and establish an efficient therapeutic management⁽¹⁾.

It is emphasized that patients with resistant hypertension are usually characterised by a more evident development of early and late organ complications compared to those with effectively treated hypertension – previous studies indicate higher risk of stroke and other serious cardiovascular complications⁽²⁾.

The principles of diagnostics in patients with resistant hypertension have been included in 2013 guidelines of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology (ESH/ESC). The management scheme for patients with resistant hypertension is a subject of separate recommendations developed by the American Heart Association (AHA 2008)⁽³⁾.

DEFINITION AND PREVALENCE

Resistant hypertension is defined as a clinical situation characterised by a failure to achieve lower systolic and diastolic blood pressure levels below 140 mm Hg and 90 mm Hg, respectively, despite the use of the principles of lifestyle modification as well as pharmacological treatment, including a diuretic as well as two other antihypertensive agents from different groups, administered at adequate doses (mineralocorticoid receptor may not be included in the regimen)⁽²⁾.

Another definition, according to which resistance to treatment involves the necessity to receive four or more antihypertensive agents in order to ensure blood pressure control, was also suggested⁽³⁾.

In the years 2011–2014 several important works in the scope of epidemiology, pathophysiology and treatment of resistant hypertension were published; the issue was also discussed in Polish literature.

An analysis of 2011 NHANES study assessing the efficacy of hypertension therapy in the United States between 2003 and 2008 indicates that nearly 13% of patient population receiving antihypertensive treatment are affected by resistant hypertension. A recent study conducted in Spain in more than 68 000 individuals receiving antihypertensive treatment also showed that 12.2% of patients develop resistant hypertension^(4–6).

According to a Polish nationwide survey NATPOL 2011, 13% of patients receiving antihypertensive treatment suffer from resistant hypertension⁽¹⁾.

It should be noted that the prevalence of resistant hypertension is significantly higher among hypertensive patients hospitalised in reference centres⁽⁷⁾.

Należy zaznaczyć, że odsetek występowania opornego nadciśnienia tętniczego jest znacząco większy wśród chorych na nadciśnienie tętnicze hospitalizowanych w ośrodkach referencyjnych⁽⁷⁾.

RYZYKO I CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ZDARZEŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Na wyróżnienie zasługuje badanie dotyczące częstości występowania opornego nadciśnienia tętniczego i rokowania u chorych, u których doszło do jego rozwoju – wykazano, że w grupie 205 750 pacjentów ze świeżo wykrytym nadciśnieniem tętniczym rozpoczynających leczenie hipotensyjne u 1,9% osób doszło do rozwoju nadciśnienia tętniczego opornego w 1,5-roczej obserwacji⁽¹⁾. Większa część chorych, u których rozwinęło się oporne nadciśnienie tętnicze, była płci męskiej i starsza wiekiem, ponadto częściej występowała u nich cukrzyca. W 3,8-letniej obserwacji wykazano ponadto, że rozwój opornego nadciśnienia tętniczego – po skorygowaniu względem innych czynników – wiązał się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i dotyczących nerek. Autorzy mocno akcentują znaczenie ściślejszej, skuteczniejszej kontroli ciśnienia krwi u chorych⁽¹⁾.

Ważnych informacji dostarczyła analiza dużego rejestru, którym objęto 53 530 chorych na nadciśnienie tętnicze w wieku 45 lat i więcej z co najmniej trzema czynnikami rozwoju miażdżycy lub z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy. Częstość występowania opornego nadciśnienia tętniczego w tej populacji wynosiła 12,7%. Ryzyko wystąpienia punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu, zawał serca) w 4-letniej obserwacji było o 11% wyższe u osób z opornym nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z pacjentami bez opornego nadciśnienia tętniczego⁽¹⁾. Wynikało to między innymi z istotnego wzrostu ryzyka wystąpienia udaru mózgu niezakończonym zgonem (o 26%). Należy podkreślić, że ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych było najbardziej wyrażone u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym stosujących pięć lub więcej leków. Autorzy konkludują, że osoby z opornym nadciśnieniem tętniczym stanowią podgrupę z nadciśnieniem i miażdżycą naczyń szczególnie narażoną na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych⁽¹⁾.

Warto odnotować badanie, które zmierzało do prześledzenia związku między obturacyjnym bezdechem sennym (OBS) a opornym nadciśnieniem tętniczym u chorych z przewlekłą chorobą nerek i schyłkową niewydolnością nerek. Do badań włączono pacjentów objętych programem Sleep-SCORE – 88 osób z przewlekłą chorobą nerek niewymagających dializ (PChN) i 95 ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN). Grupę kontrolną stanowili chorzy bez chorób nerek. Oporne nadciśnienie tętnicze częściej występowało u pacjentów z PChN i SNN niż bez chorób nerek. Wykazano istotny związek między opornym nadciśnieniem i OBS u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, ale nie u tych z PChN^(1,8,9).

THE RISK AND PREVALENCE OF CARDIOVASCULAR EVENTS

A study regarding the prevalence of resistant hypertension as well as prognosis in the affected patients is particularly interesting. It showed that during a 1.5-year observation period resistant hypertension developed in 1.9% of patients from a group of 205 750 individuals with newly diagnosed hypertension, who began antihypertensive therapy⁽¹⁾. The majority of patient population with resistant hypertension consisted of elderly males with a higher tendency to develop diabetes. The 3.8-year observation period further showed, following adjustment with regard to other factors, that the development of resistant hypertension was associated with an increased risk of cardiovascular and renal events. The authors strongly emphasize the importance of closer and more effective blood pressure monitoring in patients⁽¹⁾.

Important data were provided by an analysis of a large registry, which included 53 530 hypertensive patients aged 45 and older with at least three risk factors for atherosclerosis or diagnosed with atherosclerotic cardiovascular disease. The prevalence of resistant hypertension was 12.7% in this group. The risk of an endpoint (death due to cardiovascular reasons, stroke, myocardial infarction) during a 4-year observation period was higher in patients with resistant hypertension by 11% compared to those unaffected⁽¹⁾. This resulted, among other things, from a significant increase in the risk of nonfatal stroke (by 26%). It should be emphasized that the risk of cardiovascular events was the highest in patients with resistant hypertension, who were receiving five or more drugs. The authors concluded that individuals with resistant hypertension represent a subgroup with hypertension and atherosclerosis, who are at particular risk of cardiovascular complications⁽¹⁾.

It is worth noting a study tracing the relationship between obstructive sleep apnoea (OSA) and resistant hypertension in patients with chronic kidney disease and end-stage renal failure. Patients included in the Sleep-SCORE programme, i.e. 88 individuals with kidney disease not necessitating dialysis and 95 patients with end-stage renal failure (ESRF) participated in the study. Patients with no kidney diseases were included in the control group. Resistant hypertension was more common in patients with ESRF and kidney disease not necessitating dialysis compared to those unaffected. A significant relationship was shown between resistant hypertension and OSA in patients with ESRF, but not in those with kidney disease not necessitating dialysis^(1,8,9).

REASONS FOR THE DEVELOPMENT OF TREATMENT-RESISTANT HYPERTENSION AND THE RELATED FACTORS

- In accordance with the 2013 ESH/ESC guidelines⁽²⁾, non-compliance with the recommended treatment regimen is a common cause of **apparent** treatment-resistant hypertension.

PRZYCZYNY ROZWOJU OPORNEGO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I CZYNNIKI ZWIĄZANE Z NIM

- Zgodnie z wytycznymi ESH/ESC (2013)⁽²⁾ częstą przyczyną **rzekomo** opornego nadciśnienia tętniczego jest nieprzestrzeżenie zaleconego schematu leczenia.
- Brak kontroli ciśnienia tętniczego w tej grupie chorych może również zależeć od:
 - nadmiernej reakcji na pomiar ciśnienia tętniczego – z podwyższonymi wartościami w pomiarach gabinetowych, a prawidłowymi poza gabinetem;
 - zastosowania zbyt wąskich mankietów i nieodpowiedniego ucisku naczyń;
 - pseudonadciśnienia wynikającego ze zwiększonej sztywności tętnic – częściej obserwowanej u osób w wieku podeszłym.
- Zgodnie z wytycznymi ESH/ESC (2013)⁽²⁾ **prawdziwa** oporność nadciśnienia tętniczego może wynikać z:
 - czynników związanych ze stylem życia, takich jak otyłość, znaczne zwiększenie masy ciała, nadmierne spożycie alkoholu, duże spożycie sodu;
 - długotrwałego stosowania substancji podnoszących ciśnienie tętnicze lub zatrzymujących sód;
 - obturacyjnego bezdechu sennego, powodującego długotrwały wpływ naczyniozwężający, prawdopodobnie na skutek hipoksji w godzinach nocnych, pobudzenia chemoreceptorów i przerywania snu;
 - nierozpoznanej wtórnej postaci nadciśnienia tętniczego;
 - zaawansowanego i nieodwracalnego uszkodzenia naczyniowego, szczególnie wpływającego na funkcję nerek oraz prowadzącego do istotnego zwiększenia stosunku grubości ściany do światła drobnych naczyń lub też obniżenia rozciągliwości dużych tętnic.
- W zaleceniach AHA (2008)⁽³⁾ przedstawiono kliniczną charakterystykę populacji chorych na oporne nadciśnienie tętnicze. Zwrócono uwagę, że do czynników predysponujących do rozwoju opornego nadciśnienia tętniczego lub/i związanych z nim należą zwłaszcza:
 - bardziej zaawansowany wiek;
 - wysokie/wyższe wyjściowe ciśnienie tętnicze (przed wszystkim skurczowe);
 - otyłość;
 - nadmierne spożycie soli kuchennej;
 - przewlekła choroba nerek;
 - cukrzyca;
 - przerost mięśnia lewej komory;
 - rasa czarna;
 - płeć kobieca.
- Należy odnotować wyniki badania przeprowadzonego w latach 2009–2012 w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie w ramach programu RESIST-POL, do którego włączono 204 chorych na prawdziwie oporne nadciśnienie tętnicze – wykazano bardzo częste współistnienie z opornym nadciśnieniem tętniczym m.in. obturacyjnego bezdechu sennego, zespołu

- The lack of blood pressure monitoring in this patient population may further depend on:
 - an overreaction to blood pressure measurement with increased values during in-clinic measurements and normal values outside the clinic;
 - the use of too small cuffs and inadequate pressure of the vessels;
 - pseudohypertension caused by increased arterial stiffness, more commonly observed in the elderly.
- In accordance with 2013 ESH/ESC guidelines⁽²⁾, **true** treatment-resistant hypertension may result from:
 - lifestyle-related factors like obesity, significantly increased body weight, excessive alcohol consumption, high sodium intake;
 - long-term use of substances which increase blood pressure or cause sodium retention;
 - obstructive sleep apnoea resulting in long-term vasoconstriction, probably due to night hypoxia, chemoreceptor stimulation and sleep interruptions;
 - undiagnosed secondary hypertension;
 - advanced and irreversible organ damage, in particular one that affects renal function and causes either a significant increase in wall thickness/lumen diameter ratio of small blood vessels or reduction in large artery elasticity.
- The 2008 AHA⁽³⁾ recommendations include clinical characteristics of patients with treatment-resistant hypertension. It was noted that the factors predisposing and/or related to resistant hypertension primarily include:
 - advanced age;
 - high/increased baseline blood pressure (systolic in particular);
 - obesity;
 - excessive salt intake;
 - chronic kidney disease;
 - diabetes;
 - left ventricular hypertrophy;
 - Negroid (black) race;
 - sex: female.
- Attention should be paid to a study conducted between 2009 and 2012 at the Department of Hypertension in the Institute of Cardiology in Warsaw as a part of RESIST-POL programme, which involved 204 patients with true treatment-resistant hypertension – very frequent coexistence of, among other things, obstructive sleep apnoea, metabolic syndrome or secondary forms of hypertension (hyperaldosteronism in particular) with resistant hypertension was shown⁽¹⁰⁾.

TREATMENT OF RESISTANT HYPERTENSION

THERAPEUTIC AIMS

The need to lower systolic blood pressure levels to <140 mm Hg and diastolic blood pressure levels to <90 mm Hg in hypertensive patients is emphasized in the treatment of resistant hypertension⁽²⁾. In the case of type 2 diabetic patients, it is

metabolicznego czy wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego (zwłaszcza pierwotnego hiperaldosteronizmu)⁽¹⁰⁾.

LECZENIE OPORNEGO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

CELE LECZENIA

W leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego podkreśla się konieczność obniżenia ciśnienia tętniczego do wartości <140 mm Hg dla ciśnienia skurczowego i <90 mm Hg dla ciśnienia rozkurczowego u chorych na nadciśnienie tętnicze⁽²⁾. U osób z cukrzycą typu 2 zaleca się utrzymywanie ciśnienia tętniczego w zakresie 130–139/80–85 mm Hg⁽²⁾. We współczesnych zaleceniach dotyczących postępowania z chorym na oporne nadciśnienie podkreśla się również znaczenie wykrycia przyczyny rozwoju nadciśnienia wtórnego. Zajmuje to bardzo ważne miejsce w schemacie postępowania w przypadku opornego nadciśnienia tętniczego i może ułatwić prowadzenie leczenia farmakologicznego⁽²⁾.

LECZENIE NIEFARMAKOLOGICZNE

W badaniach Framingham oraz ALLHAT współistnienie otyłości (definiowanej jako BMI >30 kg/m²) stanowiło jeden z najważniejszych czynników predykcyjnych rozwoju opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego. Podkreślono, że oporność nadciśnienia tętniczego w tej grupie chorych wiąże się ze złożoną patogenezą otyłości, m.in. z upośledzoną zdolnością do wydalania ładunku sodu z organizmu przez nerki, a także zwiększoną aktywnością układu współczulnego oraz układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA)⁽¹⁾.

Do innych ważnych przyczyn rozwoju oporności nadciśnienia tętniczego, wchodzących w skład niekorzystnych nawyków chorego, zaliczono nadmierną podaż sodu. Badania wskazują, że osoby z opornym nadciśnieniem tętniczym cechuje duża sodowrażliwość, a zwiększony dowóz sodu w diecie może odgrywać istotną rolę w rozwoju oporności na leczenie hipotensyjne. Podkreśla się także znaczenie ograniczenia podaży sodu w diecie u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym, dostrzegając jednocześnie trudności w jego przestrzeganiu w warunkach codziennego życia⁽¹¹⁾.

Warto w tym miejscu odnotować wyniki badania z randomizacją, prowadzonego w układzie naprzemiennym, obejmującego chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym przyjmujących średnio 3–4 leki hipotensyjne. Badanie zaplanowano w celu prześledzenia wpływu ograniczenia dowozu sodu w diecie na ciśnienie krwi. U chorych pozostających na diecie ubogosodowej (50 mmol/d) – w porównaniu z osobami na diecie bogatosodowej (250 mmol/d) – stwierdzono obniżenie ciśnienia skurczowego o 22,7 mm Hg i rozkurczowego o 9,1 mm Hg⁽¹²⁾.

Należy również omówić randomizowane, kontrolowane badanie mające na celu ocenę wpływu aktywności fizycznej

recommended to maintain blood pressure in the range of 130–139/80–85 mm Hg⁽²⁾. Current recommendations regarding the management of patients with treatment-resistant hypertension also stress the importance of identifying the cause of secondary hypertension. This represents a very important element in the management of resistant hypertension and may facilitate pharmacological treatment⁽²⁾.

NONPHARMACOLOGICAL TREATMENT

In Framingham and ALLHAT studies, the coexistence of obesity (defined as BMI >30 kg/m²) was one of the most important predictors of treatment-resistant hypertension. It was emphasized that the resistance of hypertension in this group of patients was associated with complex pathogenesis of obesity, among other things, with impaired ability to excrete sodium loads via kidneys as well as with an increased activity of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system (RAA)⁽¹⁾.

Excessive sodium intake, which is regarded as one of patients' negative habits, is another important cause of treatment-resistant hypertension. Studies have shown that individuals with treatment-resistant hypertension are characterised by high sodium-sensitivity and that an increased dietary sodium intake may play a crucial role in the development of resistance to antihypertensive treatment. The importance of reducing sodium intake in the diet of patients with resistant hypertension was also stressed, however, it was simultaneously acknowledged that such measures are difficult to implement in every-day life⁽¹¹⁾.

At this point, it is worth noting a randomized, crossover study, which included patients with resistant hypertension receiving an average of 3–4 antihypertensive agents. The study was designed in order to analyse the effect of limited dietary sodium intake on blood pressure. Reduction in systolic and diastolic blood pressure by 22.7 mm Hg and 9.1 mm Hg, respectively, was observed in patients on low-sodium diet (50 mmol/d) as compared to patients on high-sodium diet (250 mmol/d)⁽¹²⁾.

A randomized, controlled study assessing the effects of physical activity on blood pressure in patients with resistant hypertension is also worth mentioning. Patients with resistant hypertension (50 individuals) were assigned to two groups, of which only one group was implementing a programme based on physical activity using a treadmill. A significant reduction of daytime systolic and diastolic blood pressure was achieved in the group performing physical activity; it should be emphasized that the physical activity programme was well-tolerated by the patients. It was concluded that physical activity may reduce blood pressure and should become a part of resistant hypertension therapy^(1,2).

PHARMACOLOGICAL TREATMENT

There is a consistent view that apart from non-compliance with lifestyle modification principles, an inadequate

na ciśnienie krwi u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym. Pacjenci z opornym nadciśnieniem tętniczym (50 osób) przydzielono do dwóch grup, realizujących program oparty na aktywności fizycznej na bieżni bądź nierealizujących go. W grupie wykonującej aktywność fizyczną uzyskano znaczące obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w okresie dnia; trzeba podkreślić, że program aktywności fizycznej był dobrze tolerowany przez pacjentów. Wyrażono opinię, że aktywność fizyczna może spowodować obniżenie ciśnienia krwi i powinna być elementem terapii opornego nadciśnienia tętniczego^(1,2).

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Panuje zgodny pogląd, że obok nieprzestrzegania zasad modyfikacji stylu życia jedną z najczęstszych przyczyn opornego nadciśnienia tętniczego jest niewłaściwy schemat leczenia hipotensyjnego lub/i niestosowanie się do zaleceń terapeutycznych^(1,2).

W tym miejscu trzeba wspomnieć o znaczeniu współistnienia zaburzeń nastroju z rozwojem opornego nadciśnienia tętniczego. W opublikowanej w 2010 roku analizie, do której włączono 8 badań i łącznie 42 790 chorych na nadciśnienie tętnicze, wykazano związek pomiędzy występowaniem depresji a niższym odsetkiem pacjentów stosujących się do zaleceń dotyczących zażywania leków hipotensyjnych^(13,14). Ostatnio opublikowano rezultaty kilku badań wskazujących na istotną poprawę kontroli ciśnienia tętniczego u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym w wyniku dołączenia do leczenia antagonisty receptora aldosteronu – spironolaktonu lub eplerenonu; zagadnienie to zostanie szerzej omówione w dalszej części opracowania⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

W zaleceniach AHA (2008) wiele miejsca poświęcono zagadnieniu przestrzegania właściwych metod leczenia farmakologicznego z uwzględnieniem antagonisty receptora aldosteronu w wybranych sytuacjach klinicznych⁽³⁾.

Podsumowując zasady prowadzenia terapii i odrębności leczenia hipotensyjnego u chorych na oporne nadciśnienie tętnicze, należy zwrócić uwagę na następujące zagadnienia⁽¹⁻³⁾:

1. Jeżeli to możliwe, zaleca się zaprzestanie podawania lub zmniejszenie dawek leków czy substancji stosowanych z innych przyczyn niż nadciśnienie tętnicze (np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych, NLPZ), a wpływających na wzrost ciśnienia krwi i/lub osłabiających działanie przyjmowanych jednocześnie leków hipotensyjnych⁽³⁾.
2. Wykorzystując diuretyki, należy uwzględnić stopień wydolności nerek. Zwrócono uwagę, że diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne wykazują największą skuteczność u chorych z prawidłową czynnością wydalniczą nerek⁽³⁾. W metaanalizie obejmującej 4683 chorych włączonych do 26 badań klinicznych, w których oceniano

antihypertensive treatment regimen and/or non-compliance with therapeutic indications are among the most common causes of resistant hypertension^(1,2).

At this point, it is worth mentioning the importance of mood disorder coexistence with resistant hypertension. An analysis published in 2010, which included 8 studies and a total of 42 790 hypertensive patients, showed a relationship between depression and a lower proportion of patients complying with the recommendations for the use of antihypertensive agents^(13,14).

Recently, several studies indicating a significant improvement of blood pressure control in patients with resistant hypertension, which resulted from inclusion of aldosterone receptor antagonists, i.e. spironolactone or eplerenone in the treatment, have been published. This issue will be further discussed later in this paper⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

In 2008 AHA recommendations a lot of attention was paid to the issue of compliance with adequate methods of pharmacological treatment, including the aldosterone receptor antagonist, in selected clinical situations⁽³⁾.

To summarise the principles of therapy as well as the distinctiveness of antihypertensive treatment in patients with resistant hypertension, attention should be paid to the following issues⁽¹⁻³⁾:

1. If possible, discontinuation or reduction of drugs or substances used for reasons other than hypertension (e.g. nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), yet having effects on the increase in blood pressure and/or reducing the effects of concomitantly administered antihypertensive agents⁽³⁾.
2. The degree of renal efficiency should be taken into account when using diuretics. It was noted that thiazide and thiazide-like diuretics are most effective in patients with normal renal excretory function⁽³⁾.

A metaanalysis involving 4683 patients included in 26 clinical trials assessing the antihypertensive efficacy of chlorthalidone, hydrochlorothiazide and bendroflumethiazide showed that the use of bendroflumethiazide 1.4 mg, chlorthalidone 8.6 mg and hydrochlorothiazide 26.4 mg is necessary in order to reduce blood pressure by 10 mm Hg. According to the authors, the results of the analysis indicate significant differences in the antihypertensive effect of chlorthalidone and hydrochlorothiazide used at standard doses⁽¹⁾.

A study comparing the efficacy of chlorthalidone and hydrochlorothiazide in preventing cardiovascular events is worth noting. The comparison of these two agents was indirect as so far no study involving their direct comparison in terms of effects on the prevalence of cardiovascular events has been conducted. Nine studies, i.e. three using hydrochlorothiazide and six using chlorthalidone, were analysed. Both, the analysis adjusted for the drug (more than 50 000 patients) as well as the analysis

skuteczność hipotensyjną chlortalidonu, hydrochlorotiazidu i bendroflumetiazidu, wykazano, że aby obniżyć ciśnienie skurczowe o 10 mm Hg, konieczne jest stosowanie 1,4 mg bendroflumetiazidu, 8,6 mg chlortalidonu i 26,4 mg hydrochlorotiazidu. Zdaniem autorów wyniki tej analizy wskazują na istotne różnice w efekcie hipotensyjnym chlortalidonu i hydrochlorotiazidu, gdy leki te stosowane są w obecnie standardowych dawkach⁽¹⁾.

Ciekawa jest praca porównująca skuteczność w zapobieganiu zdarzeń sercowo-naczyniowych chlortalidonu i hydrochlorotiazidu. Wykonano pośrednie porównanie tych leków, gdyż do tej pory nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących je pod kątem wpływu na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych. Analizie poddano dziewięć badań – trzy, w których stosowano hydrochlorotiazyd, i sześć, w których stosowano chlortalidon. Zarówno w analizie skorygowanej względem leku (ponad 50 tysięcy chorych), jak i w analizie skorygowanej względem wartości ciśnienia tętniczego (ponad 78 tysięcy chorych) wykazano, że stosowanie chlortalidonu wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. W sytuacji, gdy redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego była porównywalna w grupach leczonych hydrochlorotiazylem i chlortalidone, ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych stosujących chlortalidon było niższe⁽¹⁾. Autorzy konkludują, że chlortalidon wykazuje przewagę w stosunku do hydrochlorotiazidu w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowych. Nie tłumaczy tego jedynie mniej wyrażony efekt hipotensyjny hydrochlorotiazidu w pomiarach klinicznych (wpływ na ciśnienie skurczowe). Można przypuszczać, że różnica ta może być spowodowana specyficznymi właściwościami chlortalidonu lub krótszym działaniem hydrochlorotiazidu⁽¹⁾. W miarę pogłębiania się upośledzenia funkcji wydalniczej nerek dochodzi do zmniejszenia skuteczności diuretyków, a przy wartości przesączania kłębuszkowego (GFR) <40 ml/min działanie diuretyków tiazydowych i tiazydopodobnych jest znacznie słabsze. Przyjmuje się, że w przypadku GFR <30 ml/min leki te nie znajdują zastosowania. U chorych z upośledzoną czynnością nerek można natomiast stosować diuretyki pętlowe, nawet u osób z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek w stadium V przewlekłej choroby nerek, gdy GFR <15 ml/min; pacjenci z niewydolnością nerek wymagają zwiększonych dawek tych leków⁽¹⁻³⁾.

3. Konieczne jest właściwe połączenie dwóch leków hipotensyjnych o różnym mechanizmie działania – do schematu leczenia o udokumentowanych korzyściach i skuteczności należy zwłaszcza połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonisty receptora angiotensyny II (ARB) z antagonistą wapnia^(1,2).
4. Zgodnie z definicją opornego nadciśnienia tętniczego u chorych należy połączyć ≥ 3 leki hipotensyjne. Przykład korzystnego skojarzenia stanowi połączenie ACEI lub ARB z antagonistą wapnia i z diuretykiem tiazydowym

adjusted for blood pressure (more than 78 000 patients) showed that the use of chlorthalidone involved lower risk of cardiovascular events. If the reduction in systolic blood pressure was comparable in the groups treated with hydrochlorothiazide and chlorthalidone, the risk of cardiovascular events was lower in patients receiving chlorthalidone⁽¹⁾. The authors concluded that chlorthalidone has advantage over hydrochlorothiazide in terms of preventing cardiovascular events. This, however, is not supported by less evident antihypertensive effect of hydrochlorothiazide in clinical measurements (effects on systolic blood pressure). It may be assumed that the difference might be caused by specific properties of chlorthalidone or by shorter-lasting action of hydrochlorothiazide⁽¹⁾.

The efficacy of diuretics decreases with increasing impairment of renal excretory function, and the effects of thiazide and thiazide-like diuretics are significantly weaker at GFR <40 ml/min. The drugs are considered useless at GFR <30 ml/min. Loop diuretics, on the other hand, may be used in patients with impaired renal excretory function, even in individuals with impaired renal excretory function in stage V chronic kidney disease with GFR <15 ml/min; patients with renal failure require higher doses of these agents⁽¹⁻³⁾.

3. Adequate combination of two antihypertensive agents having different mechanisms of action is essential. In particular, a combination of convertase inhibitor – angiotensin (ACEI) or angiotensin II receptor blocker (ARB) with calcium antagonist is one of treatment regimens with documented benefits and efficacy^(1,2).
4. According to the definition of resistant hypertension, patients should be administered ≥ 3 antihypertensive agents. A combination of ACEI or ARB with calcium antagonist and thiazide diuretic (or, depending on physician's decision, with thiazide-like or loop diuretic) is an example of a beneficial combination therapy. It was noted, however, that as opposed to various two-drug combination regimens, no extensive clinical trials were conducted to compare and assess the efficacy of combination therapy involving three antihypertensive agents. In such situations, selection of treatment regimens is based on the clinical experience of the attending physician^(1,2).
5. It was emphasized that when the use of three antihypertensive agents is necessary, the treatment regimen may be simplified by an inclusion of a combined preparation comprising two antihypertensive agents⁽³⁾.
6. With regard to selection of β -blockers, benefits associated with the use of formulation combining the ability to block β -receptors and α -adrenolytic receptors are emphasized⁽³⁾.
7. In the case of failure to achieve blood pressure targets, it is recommended to include a drug from the group of aldosterone receptor antagonists (ARAs). Until recently, ARAs were used in resistant hypertension therapy,

(albo, w zależności od decyzji lekarza, diuretykiem tiazydopodobnym lub pętlowym). Zwrócono jednak uwagę, że w przeciwieństwie do różnych schematów połączeń dwóch leków nie prowadzono szeroko zakrojonych badań klinicznych porównujących i oceniających skuteczność skojarzeń trzech leków hipotensyjnych – w tych sytuacjach dobór schematu leczenia jest najczęściej wynikiem klinicznego doświadczenia lekarza prowadzącego terapię^(1,2).

5. Podkreślono, że w przypadku konieczności stosowania trzech leków hipotensyjnych schemat leczenia można uprościć poprzez włączenie preparatu złożonego, zawierającego dwa leki hipotensyjne⁽³⁾.
6. Przy wyborze leku β -adrenolitycznego podkreśla się korzyści ze stosowania preparatu łączącego zdolność blokady receptorów β - oraz α -adrenolitycznych⁽³⁾.
7. W przypadku nieosiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego zaleca się dołączenie leku z grupy antagonistów receptora aldosteronu. Leki te w terapii opornego nadciśnienia tętniczego do niedawna były wykorzystywane przede wszystkim u chorych z niektórymi wtórnymi postaciami nadciśnienia tętniczego przebiegającymi z utratą potasu, zwłaszcza z pierwotnym hiperaldosteronizmem. Ostatnio znalazły one zastosowanie w leczeniu skojarzonym opornego nadciśnienia tętniczego, a eplerenon – ze względu na udokumentowaną skuteczność hipotensyjną – podaje się w terapii hipotensyjnej nadciśnienia tętniczego pierwotnego⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Omawiając znaczenie antagonistów receptora aldosteronu w terapii opornego nadciśnienia tętniczego, warto przytoczyć wyniki badania pod akronimem RENALDO, opublikowanego w 2010 roku⁽¹⁶⁾. Jego głównym celem było potwierdzenie hipotezy, że wskaźnik aldosteron/renina może być przydatny w przewidywaniu efektu hipotensyjnego antagonisty receptora aldosteronu (spironolaktonu) w porównaniu z działaniem hipotensyjnym diuretyku tiazydowego (bendroflumetiazidu). Badaniem objęto 111 chorych z nadciśnieniem tętniczym; zostało przeprowadzone z randomizacją w układzie naprzemiennym (*cross-over*). Czas obserwacji wynosił 12 tygodni. Pacjentów podzielono na dwie grupy: z wysokim i niskim wskaźnikiem aldosteron/renina (osoby z pośrednimi wartościami wskaźnika nie były włączane do badania). Stwierdzono, że skuteczność spironolaktonu była podobna w obu grupach pacjentów. Spironolakton (50 mg/dzień) wykazał większą skuteczność hipotensyjną w porównaniu z diuretykiem (bendroflumetiazid w dawce 2,5 mg/dzień). Autorzy wnioskują, że oznaczanie wskaźnika aldosteron/renina nie jest przydatne w przewidywaniu skuteczności hipotensyjnej, a także w wyborze diuretyku. Większa skuteczność spironolaktonu w porównaniu z małą dawką diuretyku może przemawiać za częstszym stosowaniem spironolaktonu w leczeniu hipotensyjnym, w szczególności jako kolejnego leku dołączanego u osób z nadciśnieniem tętniczym opornym.

primarily in patients with some of the secondary forms of hypertension involving the loss of potassium, primarily hyperaldosteronism in particular. Recently they have been used in combination therapy for resistant hypertension, while eplerenone is used in antihypertensive therapy in primary hypertension due to its documented antihypertensive efficacy⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

When discussing the role of ARAs in resistant hypertension therapy it is worth mentioning the results of RENALDO study published in 2010⁽¹⁶⁾. The main objective of this study was to confirm a hypothesis, according to which the aldosterone/renin ratio may be useful in predicting the antihypertensive effect of ARA (spironolactone) as compared to the antihypertensive effects of thiazide diuretic (bendroflumethiazide). This randomised, cross-over study included 111 hypertensive patients. The observation period was 12 weeks. Patients were divided into two groups: with high and low aldosterone/renin ratio (individuals with intermediate ratio values were excluded from the study). It was found that the efficacy of spironolactone was similar for both groups of patients. Spironolactone (50 mg/day) showed higher antihypertensive efficacy compared to diuretic (bendroflumethiazide, 2.5 mg/day). The authors conclude that the determination of aldosterone/renin ratio is useless for predicting antihypertensive efficacy or the choice of diuretic. Higher spironolactone's efficacy compared to a low dose of diuretic may favour a more common use of spironolactone in antihypertensive treatment, especially as another agent included in the treatment of patients with resistant hypertension.

A randomized, placebo-controlled study published by the acronym ASPIRANT in 2011, which included 117 patients with resistant hypertension, is also worth noting. Spironolactone (1 × 25 mg/day) or placebo were included in hypertension therapy based on an average of four antihypertensive agents. Based on clinical measurements and the ABPM method, after 8 weeks of treatment, a significantly higher antihypertensive effect in terms of reduced systolic blood pressure was observed in the group receiving ARA compared to the placebo group. This indicates the efficacy of spironolactone in the therapy of resistant hypertension⁽¹⁸⁾.

Interesting results were provided by a French study on pharmacological treatment of patients with resistant hypertension. Among 167 patients, whose mean daily blood pressure values did not decrease in the ABPM to <135/85 mm Hg despite the use of three antihypertensive agents (irbesartan 300 mg, hydrochlorothiazide 12.5 mg and amlodipine 5 mg), two groups were randomly assigned the following treatment: drugs with effects on different nephron sections (spironolactone 25 mg, furosemide 20–40 mg and amiloride 5 mg) were administered in the first group, while the intensity of the renin-angiotensin inhibition was increased in the second group (inclusion of ramipril 5–10 mg followed

Należy odnotować również wyniki opublikowanego w 2011 roku randomizowanego, kontrolowanego placebo badania znanego pod akronimem ASPIRANT, do którego włączono 117 chorych na oporne nadciśnienie tętnicze. Do prowadzonej terapii nadciśnienia tętniczego, opartej na średnio czterech lekach hipotensyjnych, dołączono spironolakton (1×25 mg/dobę) lub placebo. Na podstawie pomiarów klinicznych i metody ABPM po 8 tygodniach leczenia zaobserwowano znamienne większy efekt hipotensyjny w zakresie obniżenia ciśnienia skurczowego w grupie otrzymującej antagonistę receptora aldosteronu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wskazuje to na skuteczność spironolaktonu w terapii opornego nadciśnienia tętniczego⁽¹⁸⁾.

Bardzo interesujące są wyniki francuskiego badania dotyczącego leczenia farmakologicznego chorych na oporne nadciśnienie tętnicze. Wśród 167 pacjentów, u których pomimo stosowania trzech leków hipotensyjnych (300 mg irbesartanu, 12,5 mg hydrochlorotiazidu i 5 mg amlodypiny) nie obniżono średnich wartości ciśnienia tętniczego z okresu dnia w ABPM do wartości $<135/85$ mm Hg, w dwóch grupach przydzielono losowo następujące leczenie: w pierwszej grupie zastosowano leki oddziałujące na różne odcinki nefronu (25 mg spironolaktonu, następnie 20–40 mg furosemidu i 5 mg amiloridu), zaś w drugiej zwiększono intensywność hamowania układu renina-angiotensyna (dołączano ramipryl w dawce 5–10 mg, a następnie bisoprolol w dawce 5–10 mg). W 12-tygodniowej obserwacji wykazano istotnie bardziej wyrażone obniżenie ciśnienia tętniczego u osób, u których dołączano leki oddziałujące na różne odcinki nefronu (różnica pomiędzy grupami w ABPM w okresie dnia 10/4 mm Hg). W grupie tej stwierdzono również wyższy odsetek chorych, u których ciśnienie tętnicze z okresu dnia w ABPM uległo obniżeniu do wartości $<135/85$ mm Hg. Leczenie było na ogół dobrze tolerowane – siedem i sześć osób w porównywanych grupach przerwało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych. W grupie chorych otrzymujących leki oddziałujące na różne odcinki nefronu zwiększenie stężenia kreatyniny ($>35\%$) i hiperkaliemia ($\geq 5,5$ mmol/l) wystąpiły u odpowiednio dwóch i trzech pacjentów⁽¹⁹⁾.

8. Podkreśla się potencjalne korzyści z określenia profilu reninowego u chorego na oporne nadciśnienie tętnicze⁽³⁾.
9. Zwraca się uwagę, że w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego skuteczne okazują się niektóre leki starszych generacji; są to leki bezpośrednio rozszerzające tętniczki (hydralazyna) lub działające ośrodkowo (klonidyna). Zaznaczono także skuteczność minoksydylu – obecnie nie stosowanego w terapii nadciśnienia tętniczego⁽³⁾.

LECZENIE ZABIEGOWE OPORNEGO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

PRZEZSKÓRNA DENERWACJA NEREK

Dotychczasowe doświadczenie dotyczące zastosowania metody denerwacji oparte jest przede wszystkim na badaniach

by bisoprolol 5–10 mg). A 12-week observation period showed significantly higher reduction in blood pressure in patients in whom drugs with effects on different sections of nephrons were included (difference between groups in daily ABPM of 10/4 mm Hg). Furthermore, a higher proportion of patients whose daily ABPM blood pressure decreased to $<135/85$ mm Hg was observed in this group. The treatment was generally well-tolerated – seven and six patients from the compared groups discontinued the treatment due to adverse events. In the group of patients receiving drugs with effects on different nephron sections, increased creatinine levels ($>35\%$) and hyperkalaemia (≥ 5.5 mmol/l) occurred in two and three patients, respectively⁽¹⁹⁾.

8. Potential benefits from determining the renin profile in a patient with resistant hypertension are emphasised⁽³⁾.
9. It is noted that some old-generation drugs are also efficacious in the treatment of resistant hypertension; these are drugs with direct dilating effects on arterioles (hydralazine) or which act centrally (clonidine). The efficacy of minoxidil, which is not currently used in hypertension therapy, was also noted⁽³⁾.

SURGICAL TREATMENT OF RESISTANT HYPERTENSION

PERCUTANEOUS RENAL DENERVATION

Current experience regarding the use of denervation method is primarily based on Symplicity HTN-1 and Symplicity HTN-2 studies. Symplicity HTN-3 study conducted in the United States in order to assess the efficacy and safety of renal denervation in patients with resistant hypertension is also worth mentioning. It was designed as a prospective, randomized, single-blinded trial with a masked denervation procedure – although the safety was maintained during the study, the endpoint assessing the antihypertensive efficacy in clinical measurements performed during a 6-month observation period in patients undergoing the procedure was not achieved compared to patients undergoing a dummy procedure^(20,21).

Discussion on current indications for denervation procedures should include a summary of 2013 ESH/ESC guidelines for the management of treatment-resistant hypertension⁽²⁾.

- In the case of treatment-resistant hypertension, the attending physician should ensure that the formulations which are currently used in a multidrug regimen result in BP decrease and withdraw their use if only minimum or no antihypertensive effect is observed: class I, level C.
- In the absence of contraindications, the use of mineralocorticoid receptor antagonist, amiloride and α -1-adrenolytic – doxazosin, should be considered: class IIa, level B.
- If pharmacotherapy fails, invasive procedures such as renal denervation and carotid baroreceptor stimulation may be considered: class IIb, level C.

Symplicity HTN-1 oraz Symplicity HTN-2. Należy też wspomnieć o przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych badaniu Symplicity HTN-3, które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo zabiegu denerwacji nerek u chorych na oporne nadciśnienie tętnicze. Program miał charakter prospektywnego, randomizowanego, pojedynczo zaślepionego badania z „zamaskowaniem” procedury denerwacji – przy zachowaniu bezpieczeństwa w badaniu nie osiągnięto punktu końcowego oceniającego skuteczność hipotensyjną w pomiarach klinicznych podczas trwającej 6 miesięcy obserwacji u chorych poddanych denerwacji w porównaniu z pacjentami, u których wykonano zabieg pozorowany^(20,21). Omawiając obowiązujące wskazania do wykonywania zabiegów denerwacji, należy podsumować wytyczne ESH/ESC z 2013 roku dotyczące postępowania z chorym na oporne nadciśnienie⁽²⁾:

- W przypadku opornego nadciśnienia tętniczego lekarz prowadzący powinien sprawdzić, czy preparaty aktualnie stosowane w schemacie wielolekowym powodują obniżenie BP, oraz zaprzestać ich stosowania w przypadku minimalnego wpływu hipotensyjnego lub jego braku: klasa I, poziom C.
 - Przy braku przeciwwskazań należy rozważyć zastosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego, amiloridu i α -1-adrenolityku – doksazosyny: klasa IIa, poziom B.
 - W przypadku nieskuteczności farmakoterapii można rozważyć procedury inwazyjne, takie jak odnerwienie nerek i stymulacje baroreceptorów szyjnych: klasa IIb, poziom C.
 - Do czasu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa odnerwienia nerek oraz stymulacji baroreceptorów szyjnych zaleca się pozostawienie powyższych procedur doświadczonym operatorom oraz ograniczenie diagnostyki i obserwacji do wyspecjalizowanych ośrodków: klasa I, poziom C.
 - Zaleca się inwazyjne sposoby postępowania jedynie w przypadkach rzeczywiście opornego nadciśnienia tętniczego z klinicznymi wartościami SBP >160 mm Hg lub DBP >110 mm Hg oraz podwyższonymi wartościami BP potwierdzonymi na podstawie ABPM: klasa I, poziom C.
- W 2013 roku ukazało się również stanowisko ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC), w którym szczegółowo przedstawiono dotychczasowe badania kliniczne i wskazania do wykonywania zabiegów przezskórnej denerwacji nerek⁽²²⁾. Uznano, że rozważenie zabiegu denerwacji nerek jest uzasadnione u pacjentów:
- z ciśnieniem skurczowym (pomiar gabinetowy) >160 mm Hg (>150 mm Hg u chorych na cukrzycę typu 2);
 - przyjmujących więcej niż trzy leki hipotensyjne we właściwych dawkach i połączeniach z uwzględnieniem leku moczopędnego;
 - stosujących się do zasad modyfikacji stylu życia;
 - po wykluczeniu wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego;
 - po wykluczeniu rzekomej oporności nadciśnienia tętniczego przy zastosowaniu metody całodobowej rejestracji

- Until long-term efficacy and safety of renal denervation and carotid baroreceptor stimulation are confirmed, it is recommended that the above mentioned procedures be performed by experienced operators as well as that the diagnostics and observation be limited to specialised centres: class I, level C.
- Invasive methods are recommended only in cases of true treatment-resistant hypertension with clinical values of SBP >160 mm Hg or DBP >110 mm Hg and with increased BP confirmed by ABPM: class I, level C.

In 2013, the European Society of Cardiology (ESC) experts expressed their opinion, in which previous clinical trials and indications for percutaneous renal denervation were presented in detail⁽²²⁾. It was concluded that renal denervation procedure may be considered in patients:

- with systolic blood pressure (in-clinic measurements) of >160 mm Hg (>150 mm Hg in type 2 diabetic patients);
- receiving more than three antihypertensive agents at adequate doses and in combinations including a diuretic;
- complying with the principles of lifestyle modification;
- once secondary hypertension was excluded;
- once apparent treatment-resistant hypertension was excluded using 24-hour blood pressure recording (24-hour mean BP >130 mm Hg or daily mean BP >135 mm Hg);
- with maintained renal function (GFR >45 ml/min/1.73 m²);
- with no significant renal artery abnormalities (significant stenosis, multiple additional arteries, history of arterial revascularization).

CAROTID SINUS BARORECEPTOR STIMULATION

The 2013 ESH/ESC guidelines emphasize that the chronic electrical stimulation of the carotid sinus by implantable device lowers systolic and diastolic blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension. The most significant results were obtained in patients with very high blood pressure levels – decreased BP maintained for up to 53 months as confirmed by ambulatory measurements^(2,23,24). It was emphasized, however, that so far very small patient population was included in the observation. Therefore, further studies including a larger group of patients with increased BP who do not respond to the treatment using a number of antihypertensive agents are needed in order to confirm long-term efficacy of the procedure⁽²⁾. Also, more data in support of the safety of this surgical intervention should be collected. Furthermore, technical possibilities to reduce inconveniences associated with surgical implantation of the stimulation device and to extend battery life are currently investigated⁽²⁾.

Conflict of interest

Authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

ciśnienia tętniczego (średnia z całej doby >130 mm Hg lub z okresu dnia >135 mm Hg);

- z zachowaną funkcją nerek (GFR >45 ml/min/1,73 m²);
- bez istotnych nieprawidłowości budowy tętnicy nerkowej (istotne zwężenie, mnogie –dodatkowe tętnice, wcześniejszy zabieg rewaskularyzacji tętnicy).

STYMULACJA BARORECEPTORÓW ZATOK SZYJNYCH

Wytyczne ESH/ESC (2013) podkreślają, że przewlekła stymulacja elektryczna zatoki szyjnej poprzez wszczepialne urządzenia obniża wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym. Najbardziej znaczące wyniki uzyskano u pacjentów z bardzo wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego – obniżenie BP w pomiarach ambulatoryjnych utrzymywało się do 53 miesięcy^(2,23,24). Podkreślono jednak, że obserwacją objęto jak dotąd bardzo nieliczną grupę chorych, dlatego w celu potwierdzenia trwałej skuteczności procedury konieczne są dalsze badania, obejmujące większą grupę osób z podwyższonymi wartościami BP nieodpowiadającymi na leczenie za pomocą wielu leków hipotensyjnych⁽²⁾. Należy też zgromadzić większą liczbę danych potwierdzających bezpieczeństwo interwencji. Aktualnie bada się również możliwości techniczne mające na celu zmniejszenie niedogodności związanych z chirurgiczną implantacją urządzenia stymulującego i wydłużenie żywotności baterii⁽²⁾.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo/References

1. Florcza E, Prejbisz A, Szwench-Pietrasz E *et al.*: Oporne nadciśnienie tętnicze – problem o rosnącym znaczeniu klinicznym. In: Więcek A, Kokot F (eds.): Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Vol. XII, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013: 27–34.
2. 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). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–1357.
3. Calhoun DA, Jones D, Textor S *et al.*: Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51: 1403–1419.
4. Egan BM, Zhao Y, Axon RN: US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *JAMA* 2010; 303: 2043–2050.
5. Persell SD: Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011; 57: 1076–1080.
6. de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A *et al.*: Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens* 2012; 30: 1211–1216.
7. Kaplan NM: Resistant hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 1441–1444.
8. Ruttanaumpawan P, Nopmaneejumrulers C, Logan AG *et al.*: Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2009; 27: 1439–1445.
9. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK: Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 1067–1074.
10. Florcza E, Prejbisz A, Szwench-Pietrasz E *et al.*: Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *J Hum Hypertens* 2013; 27: 678–685.
11. Pimenta E, Calhoun DA: Resistant hypertension and aldosteronism. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9: 353–359.
12. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S *et al.*: Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009; 54: 475–481.
13. Eze-Nliam CM, Thombs BD, Lima BB *et al.*: The association of depression with adherence to antihypertensive medications: a systematic review. *J Hypertens* 2010; 28: 1785–1795.
14. Friedman O, Bradley TD, Ruttanaumpawan P *et al.*: Independent association of drug-resistant hypertension to reduced sleep duration and efficiency. *Am J Hypertens* 2010; 23: 174–179.
15. Calhoun DA: Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9 (Suppl. 1): 19–24.
16. Chapman N, Dobson J, Wilson S *et al.*: Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 839–845.
17. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ *et al.*: Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 532–537.
18. Václavík J, Sedlák R, Plachy M *et al.*: Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT). *Hypertension* 2011; 57: 1069–1075.
19. Bobrie G, Frank M, Azizi M *et al.*: Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens* 2012; 30: 1656–1664.
20. Symplicity HTN-1 Investigators: Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911–917.
21. Symplicity HTN-2 Investigators; Esler MD, Krum H, Sobotka PA *et al.*: Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–1909.
22. Schmieder R, Redon J, Grassi G *et al.*: ESH position paper: renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 837–841.
23. Szwench E, Florcza E, Prejbisz A *et al.*: Oporne nadciśnienie tętnicze – postępy w diagnostyce i leczeniu. *Kardiologia Polska* 2012; 70: 66–74.
24. Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J *et al.*: Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1254–1258.