

# MÓJ CHORY Z NIEPODDAJĄCYM SIĘ LECZENIU NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM – OPORONY LEKARZ, PACJENT CZY CHOROBA?

Katarzyna Widecka

Klinika Kardiologii PUM



# Oporne nadciśnienie tętnicze TRH (Treatment-resistant hypertension) 3-30%



W populacji ogólnej - niskie



W specjalistycznych ośrodkach –  
15%



W badaniach klinicznych\* – 30%

# Fenotyp pacjenta z TRH

<b>Co-morbidities</b>	<b>Odds ratio (95% CI)</b>
Coronary artery disease	1.3 (1.1–1.5)
Peripheral vascular disease	1.3 (1.1–1.5)
Cerebrovascular disease	1.3 (1.1–1.5)
Congestive heart failure	2.9 (2.4–3.4)
Atrial fibrillation	3.5 (2.0–6.2)
Left ventricular hypertrophy	2.1 (1.2–3.6)
Chronic kidney disease	2.1 (1.8–2.5)
Albuminuria	2.4 (1.7–3.5)

**Table 2** Value of office, home, and 24 h ambulatory blood pressure measurement in resistant hypertensive patients

Significance	Office BP	Home BP	24 h ABPM
Diagnosis of resistant hypertension	+/-	+	+++
Prognostic value	+/-	+	+++
Exclusion of white coat hypertension	-	+/-	++
Assessment of therapy adherence	-	+/-	++
Differentiation primary/secondary hypertension	+/-	+/-	++

# ABPM – wskazania kliniczne (ESH 2013)

Laurence F. Forster, Athanasios J. Mikhail (Greece), Peter M. Nilsson (Sweden), Luis Miguel Ruilope (Spain), Roland E. Schmieder (Germany), Per Anton Simnes (Norway), Peter Sleight (UK), Margus Viigimaa (Estonia), Bernard Waeber (Switzerland), and Faiez Zannad (France)

- Podejrzenie nadciśnienia białego fartucha
  - I° NT w gabinecie lekarskim
- Podejrzenie efektu białego fartucha u hipertoniczków
- Podejrzenie nadciśnienia maskowanego
- Znaczna zmienność wartości RR na wizytach
- Ocena hipotensji (ortostatyczna, leki, dysfunkcja u. autonomicznego)
- **Nadciśnienie odporne na leczenie (weryfikacja)**
- Nadciśnienie w ciąży
- Ocena spadku nocnego ciśnienia — podejrzenie braku spadku

TABLE 7. Clinical indications for out-of-office blood pressure measurement for diagnostic purposes

Clinical indications for HBPM or ABPM
- Grade I hypertension in the office
- High normal BP in the office
- Normal office BP in individuals with asymptomatic organ damage and at low total CV risk
- Normal office BP in individuals with asymptomatic organ damage or at high total CV risk
- Identification of white-coat effect in hypertensive patients
- Considerable variability of office BP over the same or different visits
- Autonomic, postural, post-prandial, siesta- and drug-induced hypotension
- Elevated office BP or suspected pre-eclampsia in pregnant women
- Identification of true and false resistant hypertension
Specific indications for ABPM
- Marked discordance between office BP and home BP
- Assessment of dipping status
- Suspicion of nocturnal hypertension or absence of dipping, such as in patients with sleep apnoea, CKD, or diabetes
- Assessment of BP variability

ABPM, ambulatory blood pressure monitoring; BP, blood pressure; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; HBPM, home blood pressure monitoring.



PTNT 2015



Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

## Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

Zespół redagujący: Andrzej Tykarski, Krzysztof Narkiewicz, Zbigniew Gaciong,  
Andrzej Januszewicz, Mieczysław Litwin, Katarzyna Kostka-Jeziorny

### Tabela VI. Wskazania i zasady wykonywania ABPM

#### Wskazania do wykonywania ABPM

Potwierdzenie rozpoznania nadciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem 1. stopnia w pomiarach gabinetowych i niskim/umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym

Podejrzanie nadciśnienia białego fartucha

- nadciśnienie tętnicze 1. stopnia w pomiarach gabinetowych
- długotrwałe nadciśnienie tętnicze bez powikłań narządowych i/lub niskim globalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym
- znaczne różnice BP w pomiarach gabinetowych ( $> 20$  mm Hg) lub różnice między pomiarami domowymi a gabinetowym

Podejrzanie maskowanego nadciśnienia tętniczego

- wysokie prawidłowe BP w gabinecie
- prawidłowe BP w gabinecie przy istniejących subklinicznych uszkodzeniach narządowych lub wysokim globalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym
- podejrzanie nadciśnienia nocnego i/lub nieprawidłowego profilu dobowego BP

Podejrzanie hipotonii (zawroty głowy, upadki, zasłabnięcia, utraty przytomności) lub dysfunkcji układu autonomicznego

Wykrywanie prawdziwego lub rzekomego nadciśnienia opornego

- podejrzanie efektu białego fartucha u pacjentów z leczonym nadciśnieniem tętniczym

Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży

Nadciśnienie tętnicze u pacjentów z jaskrą

Po poradę zgłasza się:

- Pacjentka lat 57 , prowadzi własną działalność
- Nadciśnienie tętnicze rozpoznane od 10 lat, leczone „w miarę systematycznie”, BP gabinetowe 160/110mmHg
- Otyłość (**BMI 32,7**), nikotynizm
- Wywiad rodzinny obciążony w kierunku chorób układu krążenia
- amlodypina/ walsartan/hydrochlorotiazyd 10/160/25 mg 1x1,

- 1. Zamieniam leki na inne, ale w obrębie tych samych grup
- 2. Rozszerzam leczenie o kolejny lek
- 3. Kieruję do hipertensjologa
- 4. Weryfikuję wyniki badaniem ABPM, szukam potencjalnie odwracalnych przyczyn



**Potwierdź oporne nadciśnienie tętnicze**  
 BP gabinetowe > 140/90 mm Hg i przepisane  
 3 leki hipotensyjne w pełnych dawkach, w tym diuretyk

**Wyklucz pseudooporne nadciśnienie tętnicze**  
 Czy pacjent przestrzega zaleceń dotyczących leczenia?  
 Ocena pomiarów domowych, wykluczenie efektu białego  
 fartucha na podstawie ABPM

**Zmodyfikuj odwracalne elementy stylu życia**  
 Otyłość, brak aktywności fizycznej, nadmierne spożycie  
 alkoholu, soli, dieta ubogoresztkowa

**Wyeliminuj lub zminimalizuj interakcje lekowe**  
 Niesteroidowe leki przeciwzapalne  
 Sympatykomimetyki  
 Stymulanty  
 Doustne leki antykoncepcyjne  
 Lukrecja, narkotyki

**Przeprowadź badanie przesiewowe w kierunku  
wtórnych postaci nadciśnienia**

- obturacyjny bezdech senny (chrapanie, nadmierna senność w ciągu dnia)
- pierwotny aldosteronizm (hipokalemia spontaniczna, *incidentaloma*, słabość mięśni)
- przewlekła choroba nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min)
- zwężenie tętnicy nerkowej (młoda kobieta, obecność miażdżycy, pogorszenie funkcji nerek)
- *pheochromocytoma* (nadciśnienie napadowe, kołotanie serca, ból głowy)
- zespół Cushinga (twarz księżycowata, otyłość centralna, rozstępy skórne)
- koarktacja aorty (różnice tętna na tętnicy ramieniowej i udowej, szmer skurczowy)

**Leczenie farmakologiczne (intensyfikacja)**

- dołącz antagonistę aldosteronu
- dołącz  $\alpha$ -adrenolityk i/lub  $\beta$ -adrenolityk
- stosuj leki o różnych mechanizmach działania, 2 × dziennie
- zastosuj diuretyk pętlowy, szczególnie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i/lub z objawami retencji sodu i wody

**Skieruj do specjalisty**

- w przypadku podejrzenia nadciśnienia wtórnego
- gdy nadciśnienie pozostaje niekontrolowane po 6 miesiącach leczenia

**Ośrodki hipertensjologiczne**

- potwierdzenie/wykluczenie nadciśnienia wtórnego
- dalsza intensyfikacja leczenia farmakologicznego w Poradni Nadciśnienia Tętniczego
- rozważenie denerwacji tętnic nerkowych w ośrodku referencyjnym

# Oporna pacjentka?



Otyłość, nikotynizm, nieprawidłowa dieta,  
akcetowanie pewnej "niechęci" do leków



Regularne przyjmowanie leków hipotensyjnych

Ścisła samokontrola RR

Bez innych leków

Bez odchyień w podstawowych badaniach laboratoryjnych

akcetowanie pewnej "niechęci" do leków



Jaki lek 4 rzutu u chorego z TRH (RAA/D/CCB)?

1. BB

2. antagonistą MR

3.  $\alpha$ 1-adrenolityk

4. Diuretyk pętlowy

5. Leki działające ośrodkowo

## Strategie leczenia u pacjentów z opornym nadciśnieniem

Zalecenia	klasa	poziom
W przypadku opornego NT zaleca się aby lekarz sprawdził, czy preparaty aktualnie stosowane w schemacie wielolekowym powodują obniżenie BP oraz zaprzestał ich stosowania w przypadku braku efektu hipotensyjnego	I	C
Przy braku p/wskazań należy rozważyć zastosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego i doksazosyny	IIa	B
W przypadku nieskuteczności farmakoterapii można rozważyć procedury inwazyjne	IIb	C
Zaleca się inwazyjne sposoby postępowania jedynie w przypadkach rzeczywiście opornego NT z klinicznymi wartościami SBP $\geq 160$ mmHg lub DBP $\geq 110$ mmHg oraz podwyższonymi wartościami BP potwierdzonymi na podstawie ABPM	I	C



PTNT 2015

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

Przed wdrożeniem dodatkowej terapii należy wykluczyć pozorną oporność i wyeliminować usuwalne przyczyny oporności

U pacjentów nieskutecznie leczonych blokerem układu RAA, diuretyku oraz antagonistą wapnia w maksymalnych dawkach należy dołączyć antagonistę aldosteronu

W kolejnym kroku należy dołączyć alfa-adrenolityk (doksazosyna) lub beta-adrenolityk (preferowane wazodilatacyjne)

W kolejnym kroku należy zamienić diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny na pętłowy (preferowany torasemid), w szczególności przy znacznym upośledzeniu funkcji nerek

W kolejnym kroku należy rozważyć dołączenie leku bezpośrednio rozszerzające tętniczki (dihydralazyna) lub działającego ośrodkowo (klonidyna).

W wyjątkowych przypadkach rzeczywistego opornego nadciśnienia tętniczego, po wyczerpaniu wszystkich powyższych zaleceń farmakoterapii, można rozważyć procedury inwazyjne (denerwację nerek)

Kwalifikację do ewentualnego zabiegu denerwacji nerek pozostawia się hipertensjologom, a wykonanie kardiologom inwazyjnym w wyspecjalizowanych ośrodkach



PTNT 2015

ORIGINAL ARTICLE

# Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis

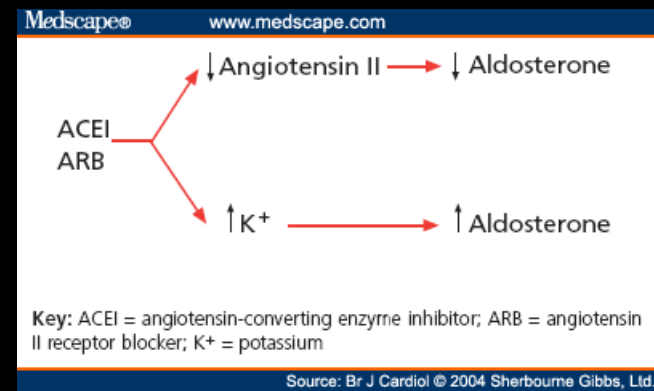
G Liu, X-X Zheng, Y-L Xu, J Lu, R-T Hui and X-H Huang

**Table 3.** Subgroup analyses of BP stratified by previously defined study characteristics

Variables	No. of trials	Systolic BP (mm Hg)			Diastolic BP (mm Hg)		
		Mean difference (95% CI)	I <sup>2</sup> (%)	Between groups P	Mean difference (95% CI)	I <sup>2</sup> (%)	Between groups P
<i>Baseline BP</i>							
Systolic BP > 150 mm Hg	5	−23.1 (−25.1, −21.1)	21	0.002	—	—	—
Systolic BP ≤ 150 mm Hg	5	−15.4 (−20.0, −10.9)	71	—	—	—	—
<i>Type of AA</i>							
Spironolactone	10	−21.5 (−24.4, −18.6)	68	0.11	−8.1 (−10.0, −6.0)	82	—
Eplerenone	2	−10.8 (−23.5, 1.8)	91	—	−5.3 (−8.8, −1.8)	84	—
<i>Age</i>							
> 62 years	6	−20.7 (−24.7, −16.8)	77	0.38	−8.6 (−10.5, −6.7)	64	—
≤ 62 years	7	−17.6 (−23.4, −11.8)	88	—	−7.4 (−10.8, −4.1)	83	—
<i>Serum potassium</i>							
> 4 mmol l <sup>−1</sup>	5	−20.8 (−26.8, −14.9)	88	0.37	−7.3 (−10.8, −3.7)	89	—
≤ 4 mmol l <sup>−1</sup>	6	−16.2 (−24.5, −7.8)	91	—	−7.6 (−10.8, −4.4)	73	—
<i>Follow-up</i>							
≥ 6 months	6	−22 (−25.2, −18.8)	89	0.09	−9.6 (−10.3, −8.9)	0	—
< 6 months	7	−15.5 (−22.5, −8.4)	73	—	−6.1 (−8.9, −3.1)	76	—

# Zjawisko „UNIKU ALDOSTERONU”

## *Escape phenomenon*



Przez zjawisko „uniku aldosteronu” należy rozumieć występowanie syntezy aldosteronu pomimo blokady aktywności ACE1 i/lub receptorów AT-1

### Przyczyny:

- Aktywacja alternatywnego szlaku syntezy angiotensyny 1-8
- Stymulacja receptora AT-2 przez angiotensynę 1-8
- Hiperkaliemia
- Niezależnie od ACE synteza Ang II przy udziale bradykininy i innych amin wazoaktywnych
- Przypuszczalna rola endoteliny, noradrenaliny, PTH



## PTNT 2015

### Tab XXIII. Podstawowe zasady terapii hipotensyjnej u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym

Przed wdrożeniem dodatkowej terapii należy wykluczyć pozorną oporność i wyeliminować usuwalne przyczyny oporności

U pacjentów nieskutecznie leczonych blokerem układu RAA, diuretyku oraz antagonistą wapnia w maksymalnych dawkach należy dołączyć antagonistę aldosteronu 4

W kolejnym kroku należy dołączyć alfa-adrenolityk (doksazosyna) lub beta-adrenolityk (preferowane wazodilatacyjne) 5

W kolejnym kroku należy zamienić diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny na pętlowy (preferowany torasemid), w szczególności przy znacznym upośledzeniu funkcji nerek 6

W kolejnym kroku należy rozważyć dołączenie leku bezpośrednio rozszerzającego tętniczki (dihydralazyina) lub działającego ośrodkowo (klonidyna).

W wyjątkowych przypadkach rzeczywistego opornego nadciśnienia tętniczego, po wyczerpaniu wszystkich powyższych zaleceń farmakoterapii, można rozważyć procedury inwazyjne (denerwację nerek)


Kwalifikację do ewentualnego zabiegu denerwacji nerek pozostawia się hipertensjologom, a wykonanie kardiologom inwazyjnym w wyspecjalizowanych ośrodkach

# Hospitalizacja

- Redukcja masy ciała o 5 kg/2mcy, zaprzestanie palenia papierosów, modyfikacja diety we współpracy z dietetykiem
- Morfologia: Leu: 4.75 tys/ul; Ery: 5,19mln/ul; Hb: 13.3g/dl; Ht: 39.5; MCV: 76.1 fl; MCH: 25.5pg; MCHC: 33.7 g/dl; PLT: 201 tys/ul
- Jonogram: Na: 143 mmol/l; K: 4,17 mmol/l,
- Kreatynina: 0,94 mg/dl, eGFR > 60 ml/min., Kwas moczowy: 4,0 mg/dl
- Jonogram w moczu: Na 159,0 mmol/24 h, K 46.6 mmol/24h
- Kortyzol: 19.6 ug/dl; w krótkim teście hamowania z Dexametazonem: 0,799 ug/dl
- AST: 33 U/l ALT: 23 U/l
- OGTT: Glukoza 0': 96 mg/dl; Insulina 0' : 7.86 uIU/ml; Glukoza 120': 98 mg/dl Insulina 120': 155.3 uIU/ml
- Lipidogram: Cholesterol całkowity: 152 mg/dl LDL: 113 mg/dl HDL: 46 mg/dl TG: 57 mg/dl
- TSH: 2.98 uIU/ml (0.27-4.2)
- Badanie ogólne moczu: c.wł; 1,020; pH 5; Kolor: bursztynowy; cukier neg; białko nneg ketony neg; urobilinogen norm; osad moczu: nabł. płaskie: poj wpw; leu poj wpw

- Badania laboratoryjne cd
- Mikroalbuminy w DZM: 3.83 mg/24h
- Mikroalbumina/kreatynina w moczu: 14.67 mg/g
- Aldosteron: 149 pg/ml , po obciążeniu 2000ml 0.9% NaCl- 102 pg/ml
- ARO: 1.54 ng/ml/h, po obciążeniu 2000ml 0.9% NaCl– 1.16 ng/ml/h
- ALDO/ARO: 9.67 – 8.79
- Metanefryny w DZM : 56ug/d
- Echokardiografia: przerost mięśnia LK, powiększenie LP z łagodną NM, zaburzenia funkcji rozkurczowej
- Ocena dna oka: angiopatia nadciśnieniowa II/III °
- Badania obrazowe jamy brzusznej, w tym angio KT tętnic nerkowych prawidłowe.

- Bez zaburzeń snu w badaniu polisomnograficznym
- Index AHI 0.1/godz snu



Pracownia Polisomnograficzna  
 Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych PUM  
 Państwowy Szpital Kliniczny nr1  
 ul. Unii Lubelskiej 1  
 71-252 Szczecin

## Raport snu - Embletta

Czas badania: 8 godz. 25 min. (505,4minut)  
 Czas rozpoczęcia badania: 16.11.2012 23:09  
 Czas zakończenia badania: 17.11.2012 7:35

Informacje o pacjencie

Miasto: -  
 Kod pocztowy: -  
 Telefon: -

Wzrost: 1,64 m  
 Waga: 75,0 kg  
 BMI: 27,9

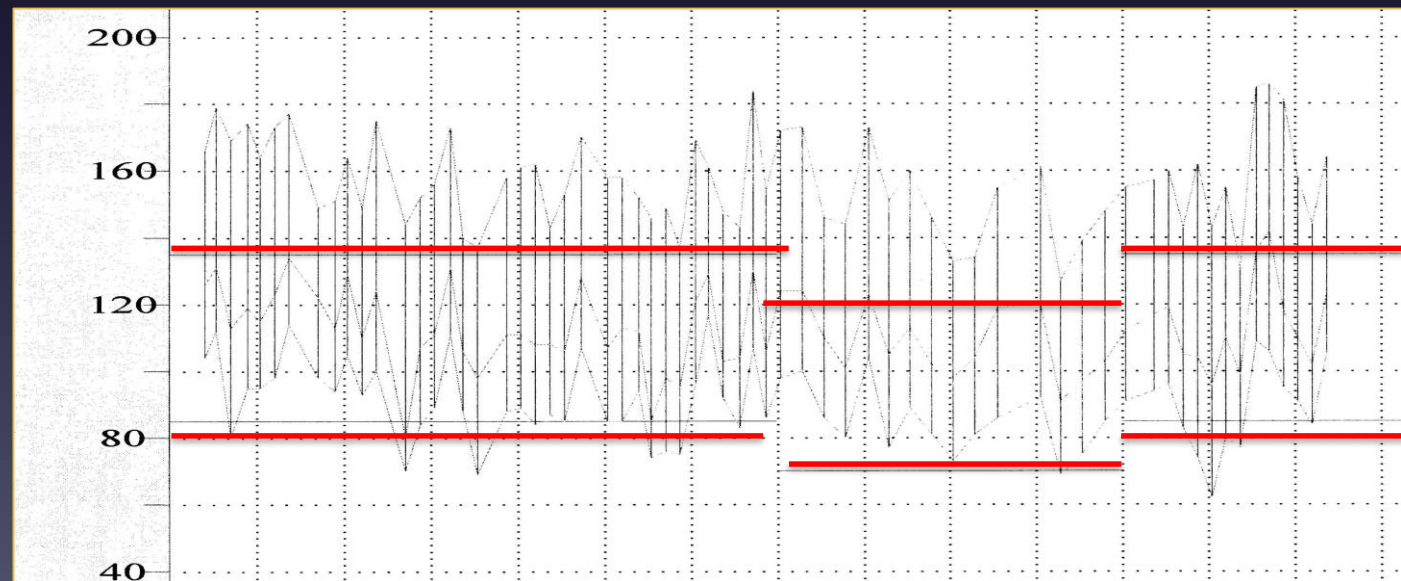
### Podsumowanie snu

<b>Bezdechy/Spiycenia</b>		
Przez jaki czas występowały:	505,4	minut
<b>Bezdechy + Spiycenia (A+H):</b>	<b>1</b>	<b>0,1 / h</b>
Ilość A+H w pozycji na plecach:	1	0,1 / h
Ilość A+H w innej pozycji leżącej :	0	- / h
<b>Pozycje</b>		
Na plecach:	505,4	minut 100,0 %
Inna pozycja leżąca:	0,0	minut 0,0 %
Pionowa:	0,0	minut 0,0 %
Poruszanie się:	0,0	minut 0,0 %
<b>Saturacja tlenu</b>		
Średnia saturacja tlenu:	96,8	%
<b>Ilość Desaturacji (OD):</b>	<b>2</b>	<b>0,2 / h</b>
<b>Chrapanie</b>		
<b>Czas chrapania:</b>	<b>0,3</b>	<b>minut 0,1 %</b>
Liczba epizodów chrapania:	3	

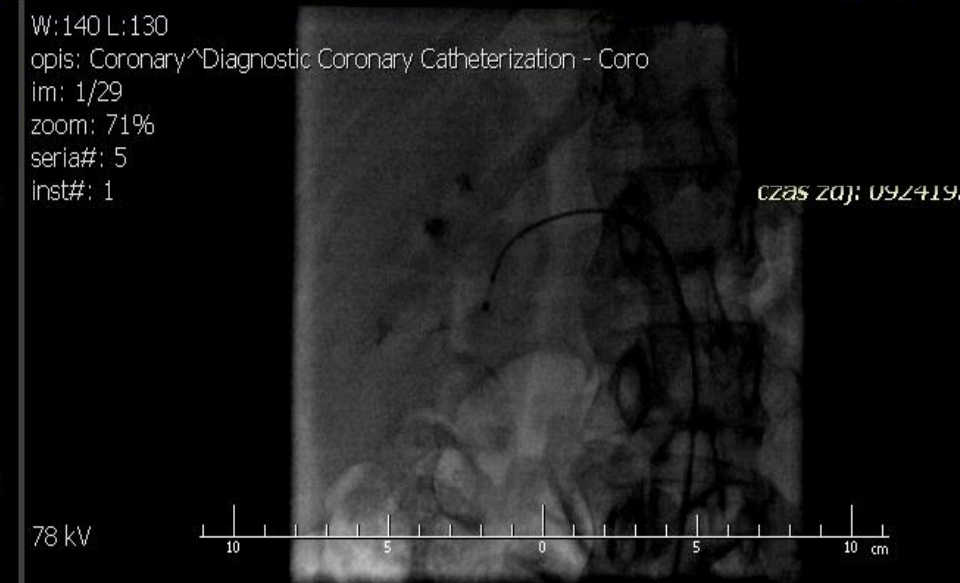
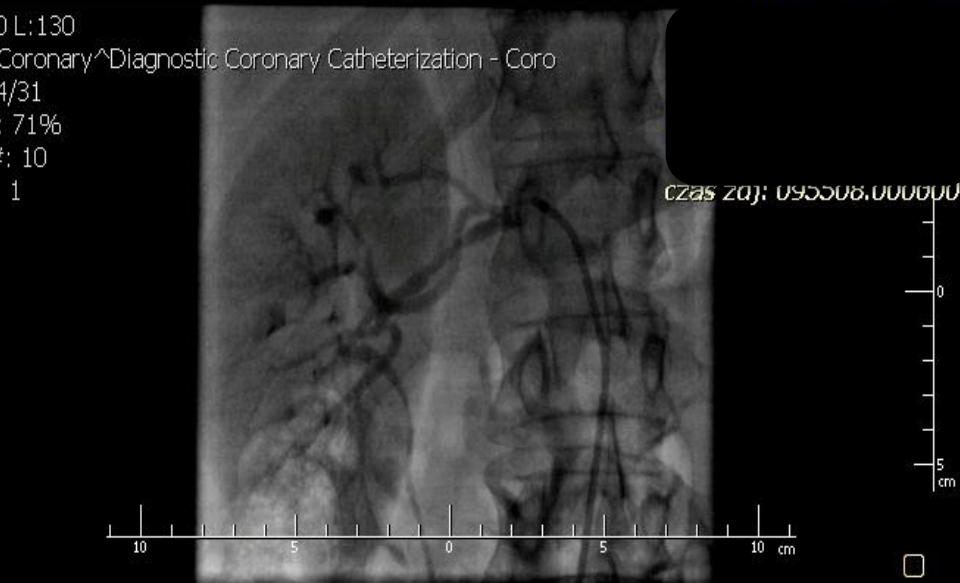
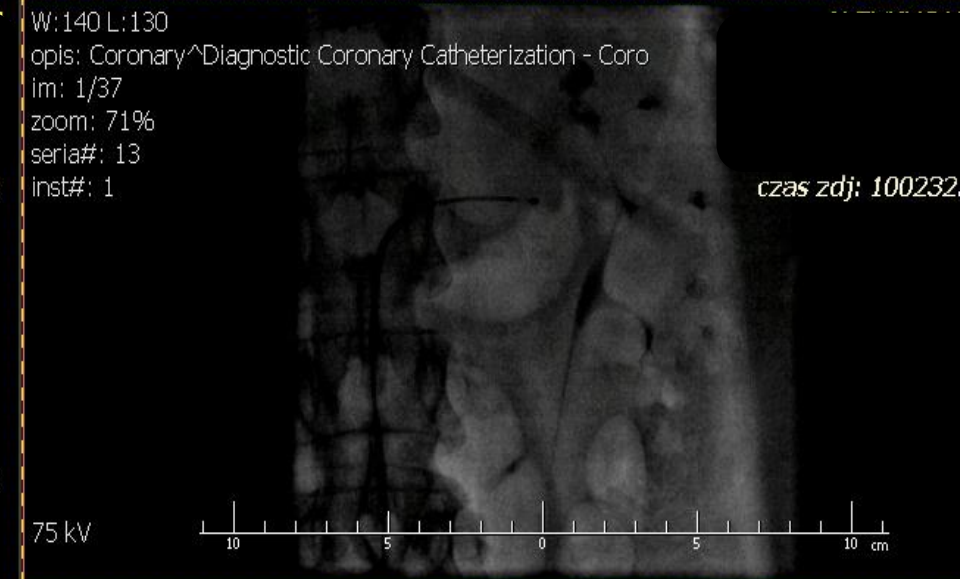
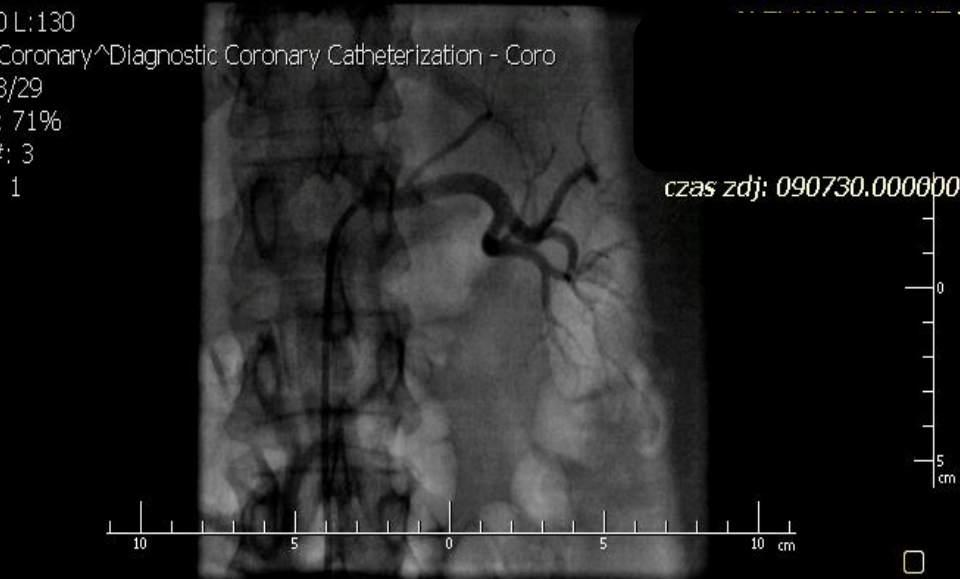
# ABPM

- w ciągu doby śr. RR – 156/90 mm Hg  
w ciągu dnia śr. RR - 158/91 mm Hg  
w ciągu nocy śr. RR 151/85 mm Hg

Non-dippers



# Denerwacja

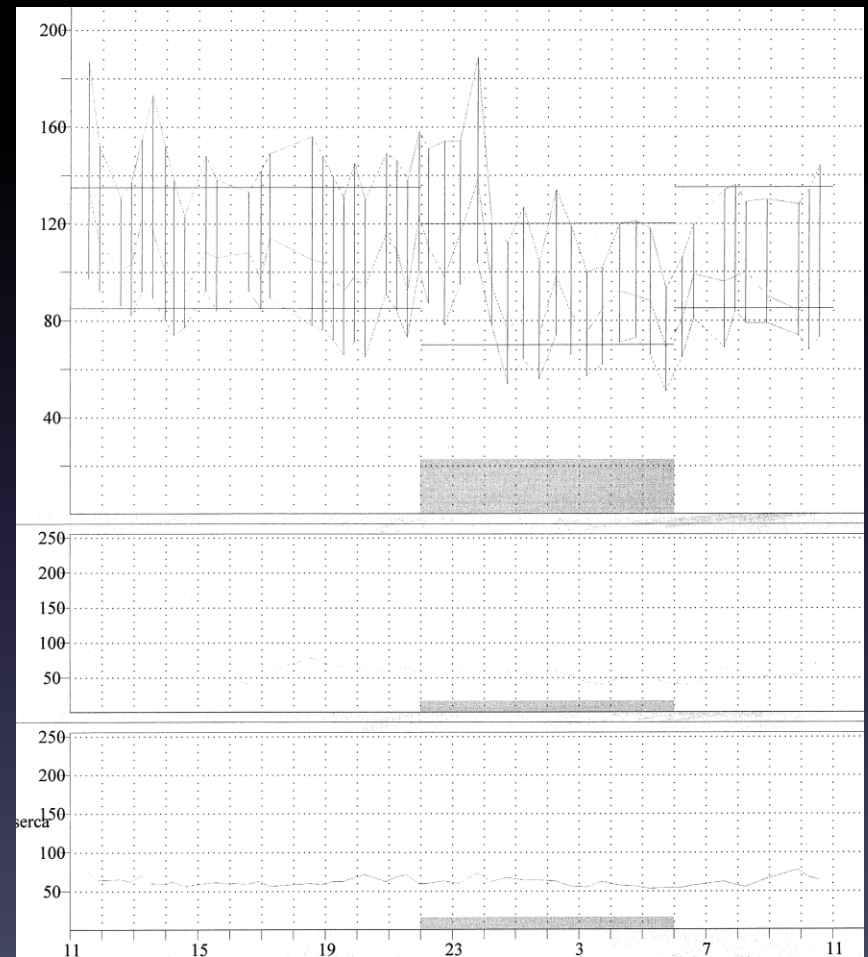


# 1 miesiąc po DNR

24h śr. RR: 136/78 mm Hg (-20/12 mmHg)

Dzień śr. RR: 140/81 mm Hg (-18/10 mmHg)

Noc śr. RR: 127/71 mm Hg (-24/14 mmHg)

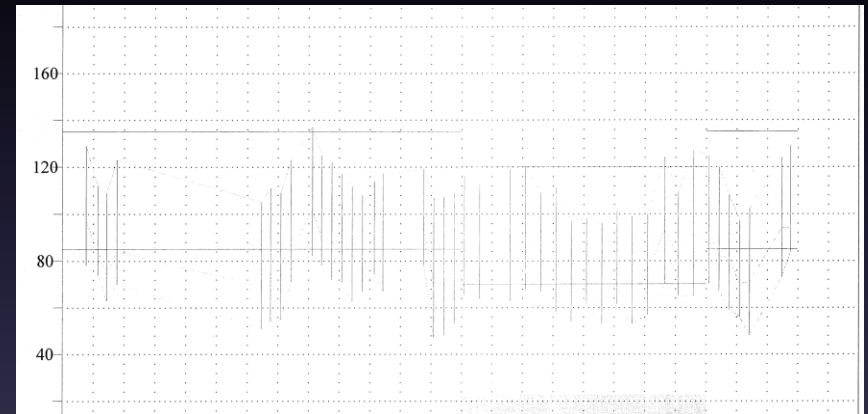


# 3 miesiące po DNR

24h śr. RR: 114/65 mm Hg (-42/25 mmHg)

Dzień śr. RR 116/67 mm Hg (-42/24 mmHg)

Noc śr. RR 110/62 mm Hg (-51/33 mmHg)



# Przyszłość farmakoterapii TRH

Inhibitory neutralnej endopeptydazy (NEP) (Sacubitryl/Valsartan)

Nowi antagoniści MR

Inhibitory syntazy aldosteronu

Klonidyna ER

Antagoniści ET-1

Dziękuję za uwagę