

Nadciśnienie tętnicze wśród chorych na nowotwory

Obserwacja pacjentów z chorobą nowotworową hospitalizowanych w Oddziale
Wewnętrznym Szpitala Wojewódzkiego w Zamościu w latach 2002-2012

lek. Iwona Ciuba

promotor

prof. dr hab. n.med. Krzysztof Marczewski

Zamość 2015

Podziękowania

Szanownemu Panu Profesorowi Krzysztofowi Marczewskiemu Promotorowi rozprawy składam wyrazy głębokiej wdzięczności za inspirację, ogromny wkład pracy, przekazywaną w trakcie przygotowania rozprawy wiedzę i pomoc.

Dziękuję Panu dr-owi Markowi Maciejewskiemu za pomoc przy obliczeniach statystycznych.

Dziękuję również za okazywaną cierpliwość mojemu Mężowi.

Iwona Ciuba

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów	3
Spis tabel	5
Spis ilustracji	8
Streszczenie	9
Summary	10
Rozdział 1. Wprowadzenie	11
1. a. Epidemiologia	11
1. b. Wielochorobowość	13
1. c. Badania dotyczące współwystępowania choroby nadciśnieniowej i nowotworowej	14
1. d. Wpływ leczenia hipotensyjnego na ryzyko nowotworu	16
1. e. Wpływ zachorowania na nowotwór i leczenia przeciwnowotworowego na ryzyko choroby nadciśnieniowej i jej powikłań (incydentów sercowo naczyniowych)	18
1. f. Leczenie hipotensyjne u chorych na nowotwory	21
1. g. Nadciśnienie wtórne hormono zależne	22
1. h. Podsumowanie	24
2. Założenia i cel pracy	25
3. Materiał i metody	26
4. Wyniki	27
5. Dyskusja	63
6. Ograniczenia pracy	74
7. Wnioski	76
7. Bibliografia	77

Wykaz stosowanych skrótów.

1. **ACEI** - inhibitory konwertazy angiotensyny(ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors).
2. **ACTH** - hormon adrenokortykotropowy (ang.adrenocorticotropic hormone).
3. **ADVANCE** - nazwa badania klinicznego chorych na cukrzycę (ang. Action in Diabetes and Vascular disease).
4. **ADRF** - tłuszczopochodny czynnik rozkurczowy, adypokina wpływająca na napięcie ściany naczyniowej (ang.adventitium-adipocyte-ederiveted relaxing factor).
5. **ARBs** - sartany, antagoniści receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers).
6. **ASCOT** - nazwa badania klinicznego chorych na nadciśnienie(ang. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial).
7. **BMI** - Index masy ciała (ang. Body Mass Index).
8. **DASH** - badanie kliniczne diety a także nazwa diety zalecanej chorym z nadciśnieniem (ang.Dietary Approaches to Stop Hypertension).
9. **DBP** - rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. Diastolic Blood Pressure).
10. **eGFR** - szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated Glomerular Filtration Rate).
11. **ESC** - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang.European Society of Cardiology).
12. **ESH** - Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. European Society of Hypertension).
13. **HDL** - cholesterol- frakcja cholesterolu o dużej gęstości (ang. High Density Lipoproteins).
14. **HOPE** - badanie kliniczne (ang.Heart Outcomes Prevention Evaluation study)
15. **HYVET** - badanie kliniczne nadciśnienia u osób starszych (ang Hypertension in Very Eldery Trial)
16. **LDL** - cholesterol-frakcja cholesterolu o niskiej gęstości (ang. Low Density Lipoproteins).
17. **MCC** - wielochorobowość (Multiple Chronic Conditions).

18. **Natpol Plus** – „Nadciśnienie tętnicze w Polsce plus zaburzenia lipidowe i cukrzyca, nazwa badania epidemiologicznego”.
19. **ONTARGET** - nazwa badania klinicznego (ang. The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipryl Global Endpoint Trial).
20. **PROGRESS** - badanie kliniczne oceniające perindopril i perinopril z indapamidem w protekcji udaru mózgu(ang. Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study).
21. **RAA** - renina-angiotensyna –aldosteron- układ hormonalno enzymatyczny.
22. **SBP** – ciśnienie skurczowe(ang.systolic blood pressure).
23. **SCORE** - skala ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. Systematic Coronary Risk Evaluation).
24. **TNF** -.alfa cytokina, czynnik martwicy guza (ang. Tumor Necrosis Factor).
25. **WOBASZ** - „Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności”.

Spis tabel

1. Wybrane parametry kliniczne w całej populacji pacjentów z chorobą nowotworową	31
2. Wybrane parametry 490 pacjentów z chorobą nowotworową i nadciśnieniem tętniczym	32
3. Wybrane parametry kliniczne 498 pacjentów z chorobą nowotworową bez rozpoznania nadciśnienia tętniczego.....	33
4. Różnice między chorymi z nadciśnieniem i bez nadciśnienia tętniczego.....	34
5. Różnice wybranych parametrów pomiędzy grupami pacjentów chorych na nadciśnienie i bez nadciśnienia tętniczego z uwzględnieniem poziomów istotności.....	35
6. Statystyka opisowa chorych zmarłych w ciągu miesiąca.....	38
7. Porównanie wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych pacjentów zmarłych w ciągu miesiąca z parametrami tych, którzy przeżyli cały okres obserwacji.....	39
8. Porównanie średnich wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych pacjentów, którzy przeżyli miesiąc do średnich wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych chorych zmarłych w ciągu miesiąca.....	40
9. Dane kliniczne pacjentów zmarłych w ciągu 6 miesięcy.....	41
10. Porównanie wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych pacjentów zmarłych w ciągu 6 miesięcy z parametrami pozostałych chorych, których los jest znany.....	40
11. Porównanie średnich wartości wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych pomiędzy grupami: 1- chorzy przeżywający 6 miesięcy i 2- chorzy zmarli w ciągu 6 miesięcy.....	44
12. Parametry kliniczne i laboratoryjne pacjentów zmarłych w ciągu pierwszego roku.....	45
13. Porównanie wybranych parametrów klinicznych pacjentów, którzy zmarli w ciągu roku z parametrami pozostałych pacjentów, których los jest znany.....	46

14. Porównanie średnich wartości wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych pomiędzy pacjentami przeżywającymi rok z pacjentami zmarłymi w ciągu roku obserwacji	47
15. Porównanie średnich wartości i median wybranych parametrów pacjentów, którzy zmarli w ciągu miesiąca, 6 miesięcy, 12 miesięcy i powyżej roku.....	48
16. Mediany wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych w grupach chorych bez nadciśnienia tętniczego, z nadciśnieniem skutecznie i nieskutecznie leczonym.....	50
17. Pacjenci bez nadciśnienia tętniczego na tle pozostałych pacjentów, których los był znany.....	51
18. Pacjenci z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem na tle pozostałych chorych, których los był znany.....	52
19. Pacjenci, którzy zmarli w ciągu miesiąca bez nadciśnienia tętniczego RR ₁ , z nadciśnieniem tętniczym skutecznie leczonym RR ₂ , z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem RR ₃ oraz nadciśnieniem tętniczym rozpoznanym przy przyjęciu do szpitala.....	53
20. Pacjenci bez nadciśnienia tętniczego RR ₁ , z nadciśnieniem tętniczym skutecznie leczonym RR ₂ , z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem RR ₃ oraz z nadciśnieniem tętniczym rozpoznanym przy przyjęciu do szpitala RR ₄ , którzy zmarli w ciągu sześciu miesięcy.....	54
21. Chorzy bez nadciśnienia tętniczego RR ₁ , z nadciśnieniem tętniczym skutecznie leczonym RR ₂ , z nadciśnieniem nieskutecznie leczonym RR ₃ oraz z nadciśnieniem rozpoznanym przy przyjęciu do szpitala RR ₄ zmarli w ciągu 12 miesięcy.....	55
22. Chorzy, którzy zmarli powyżej 12 miesięcy bez nadciśnienia tętniczego RR ₁ , z nadciśnieniem skutecznie leczonym RR ₂ , z nadciśnieniem nieskutecznie leczonym RR ₃ oraz z nadciśnieniem rozpoznanym przy przyjęciu do szpitala RR ₄	56
23. Chorzy bez nadciśnienia tętniczego RR ₁ , z nadciśnieniem tętniczym skutecznie leczonym RR ₂ , z nadciśnieniem tętniczym nieskutecznie leczonym RR ₃ oraz z nadciśnieniem tętniczym rozpoznanym przy przyjęciu do szpitala RR ₄ , którzy zmarli niezależnie od czasu obserwacji.....	57
24. Przeżywalność pacjentów bez nadciśnienia tętniczego z nadciśnieniem tętniczym skutecznie i nieskutecznie leczonym.....	59

25. Śmiertelność 1 –miesięczna wśród pacjentów w zależności od wartości ciśnienia
tętniczego zmierzonego przy przyjęciu do szpitala w grupach rozkładu per centylowego
dolne 10% do 100/60, środkowy zakres 11-89%; 101-159/61-89mmHg i 90%
od 160/90mmHg.....60
26. Śmiertelność 6 –miesięczna wśród pacjentów w zależności od wartości ciśnienia
tętniczego zmierzonego przy przyjęciu do szpitala w grupach rozkładu per centylowego
dolne 10% do 100/60, środkowy zakres 11-89%; 101-159/61-89mmHg i 90%
od 160/90mmHg.....60
27. Śmiertelność 12 –miesięczna wśród pacjentów w zależności od wartości ciśnienia
tętniczego zmierzonego przy przyjęciu do szpitala w grupach rozkładu per centylowego
dolne 10% do 100/60, środkowy zakres 11-89%; 101-159/61-89mmHg i 90%
od 160/90mmHg.....61

Spis ilustracji.

Rysunek 1. Najczęściej występujące nowotwory w badanej populacji.....	29
Rysunek 2. Częstość stosowania poszczególnych grup leków wśród chorych na nowotwory i nadciśnienie tętnicze.....	37
Rysunek 3. Losy pacjentów chorych na nowotwory w badanej populacji.....	35
Rysunek 4. Skumulowane proporcje przeżywających w trzech badanych podgrupach: RR1 chorzy bez nadciśnienia tętniczego, RR2-chorzy z nadciśnieniem tętniczym skutecznie leczonym, RR3- chorzy z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym-krzywa Kaplana - Meiera	58
Rysunek 5. Przeżywalność w % chorych bez nadciśnienia tętniczego, z nadciśnieniem tętniczym skutecznie i nieskutecznie leczonym oraz całej populacji w ciągu 1,2 i 6 miesięcy.....	59
Rysunek 6. Przeżywalność pacjentów w zależności od ciśnienia tętniczego w dniu przyjęcia z uwzględnieniem 10 i 90 percentyla.....	61

Streszczenie

Choroby nowotworowe i nadciśnienie tętnicze to dwie bardzo częste patologie, zwłaszcza wśród osób starszych. Nie istnieją jednak, a przynajmniej nie są mi znane, tak jak przy współistnieniu innych chorób przewlekłych i nadciśnienia zalecenia, co do leczenia hipotensyjnego u chorego z chorobą nowotworową. Dotychczasowe badania sugerują istnienie wielu związków między tymi chorobami. Istnieją wspólne czynniki ryzyka, co potwierdzają badania epidemiologiczne i laboratoryjne. Zachorowanie na nadciśnienie, leczenie nadciśnienia może mieć wpływ na chorobę nowotworową a leczenie przeciwnowotworowe może powodować wystąpienie choroby nadciśnieniowej lub utrudniać leczenie nadciśnienia wcześniej istniejącego.

Przeprowadzono badanie obserwacyjne na 988 osobowej grupie chorych na nowotwory hospitalizowanych w Oddziale Wewnętrznym w Zamościu w latach 2002-2012, wśród której było 490 osób z nadciśnieniem tętniczym, analizując niektóre parametry kliniczne i biochemiczne oraz czas przeżycia. Dane uzyskano na podstawie analizy historii chorób. Parametry poddano opracowaniu i analizie statystycznej za pomocą programu komputerowego Statistica PL 5.0. Wśród badanej populacji chorych na nowotwory stwierdzono większą częstość nadciśnienia, niż opisują to badania epidemiologiczne dotyczące populacji ogólnej w Polsce. W badanej grupie nadciśnienie tętnicze częściej występowało w starszym wieku. Schematy leczenia, dobór leków w opisywanej grupie chorych był taki, jak w populacji ogólnej. W większości przypadków (2/3 chorych) osiągnęto zalecane przez ESH/ESC i PTNP wartości docelowe ciśnienia tętniczego. Przeprowadzone analizy statystyczne sugerują, że chorzy na nowotwór lepiej rokowali, jeżeli mieli wyższe ciśnienie tętnicze. Skutecznie leczone nadciśnienie nie zwiększało istotnie ryzyka zgonu w badanej populacji. Wynika z tego, że należy dążyć do opracowania zaleceń dla tej grupy chorych. Badanie przemawia za koniecznością przeprowadzenia prospektywnego badania na większej populacji w celu opracowania zaleceń leczenia nadciśnienia u osób z chorobą nowotworową.

Summary

Neoplastic diseases and hypertension are two very common chronic diseases especially prevalent among older people. There are no known recommendations for the treatment of hypertension in patients with neoplasm.

Previous studies have suggested that there are many links between those two diseases. There are common risk factors, as confirmed by epidemiological and experimental studies. The incidence of hypertension and its treatment may have an impact on cancer and subsequently, cancer treatment can cause hypertension or hinder the treatment of previously recognised hypertension.

An observational study was conducted on 988 person group of neoplasm patients in the Zamość Hospital including 490 patients with arterial hypertension. The study analysed some clinical and biochemical parameters and survival time. Data was obtained on the basis of an analysis of medical records cancer patients within 10 years. Parameters were processed and analysed statistically using Statistica PL 5.0 computer program. Probability of hypertension among the researched population of cancer patients with was higher than in the general Polish population.

The incidence of hypertension increased with age. Treatment regimens, the selection of antihypertensive drugs was the same as in the general population. In most cases (2/3 patients) target values (recommended by the PTNT/ESH / ESC BP) were achieved. Statistical analyses suggest that cancer patients demonstrate better prognosis if they have higher arterial pressure. Successfully treated hypertension did not significantly increase the risk of death in the study population.

The study indicates the need to plan and carry out prospective research to determine the standards of treatment of hypertension in cancer patients.

1. Wprowadzenie

1. a. Epidemiologia

Nadciśnienie tętnicze podobnie jak nowotwory złośliwe należy do chorób szeroko rozpowszechnionych zwłaszcza wśród osób starszych. Zachorowalność na nadciśnienie tętnicze wzrasta nawet w krajach uważanych do niedawna (np. Indie) za prawie wolne od tego problemu³⁹, a według niektórych autorów Polska należy do państw o najwyższej zapadalności na nadciśnienie tętnicze³³. Częstość nadciśnienia wzrasta z wiekiem⁶⁷. Częstość współwystępowania nadciśnienia i nowotworów, sięgająca 20-25% pacjentów po 65 roku życia dotkniętych 3 lub więcej chorobami przewlekłymi⁷¹, czyni je ważnym problemem, również z punktu widzenia zdrowia publicznego.

W Polsce do 1997 roku prowadzono ważne, ale jedynie lokalne badania epidemiologiczne dotyczące nadciśnienia tętniczego.⁷¹ Pierwszym dużym badaniem epidemiologicznym reprezentatywnej grupy 1664 dorosłych w wieku 18-91 lat było badanie NATPOL 1997. Odsetek osób z nadciśnieniem tętniczym w czasie pierwszej wizyty wynosił 44%. Kolejnym populacyjnym badaniem było zrealizowane w roku 2002 badanie NATPOL PLUS. W tym badaniu w czasie pierwszej wizyty rozpoznano nadciśnienie u 40% chorych. Uwzględniono wartość domowych pomiarów ciśnienia tętniczego, przeprowadzono 3 wizyty pielęgniarki w domach pacjentów. W domowych warunkach odsetek osób z nadciśnieniem był niższy. Kolejnym wielkim projektem było przeprowadzone w latach 2003- 2006 badanie WOBASZ, w którym przebadano 13 545 dorosłych w wieku 20-74 lat. Stwierdzono 36% częstość występowania nadciśnienia u kobiet i 42% częstość u mężczyzn. Wspomnieć należy o badaniu osób powyżej 64 roku życia- POLSENIOR. W badaniu tym stwierdzono nadciśnienie tętnicze u 72% mężczyzn i 78% kobiet, a w grupie powyżej 80 roku życia ujawniła je u 66% kobiet i 76% mężczyzn⁷¹.

W zakończonym w 2011 badaniu NATPOL 2011 wykazano, że rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego u osób do 80 roku życia wynosi 32% (29% kobiet i 35% mężczyzn choruje na nadciśnienie). Poprawiła się skuteczność leczenia (za skutecznie leczone nadciśnienie uznano RR<140/90 mm Hg podczas leczenia) –w badaniu NATPOL PLUS skutecznie leczono 14% kobiet i 10% mężczyzn a według badania NATPOL 2011 skuteczność sięga 26%. Ta poprawa, choć znamienna jest nadal niezadowalająca, zwłaszcza

w zestawieniu z wynikami innych państw, a przede wszystkim potrzebami chorych.

Zmieniła się również terapia nadciśnienia. W badaniu POL-Monica 1988 72 % chorych przyjmowało leki moczopędne. Od końca ubiegłego wieku najczęściej stosowane są inhibitory konwertazy angiotensyny (67% w badaniu WOBASZ), zaś inne leki przepisywane są istotnie rzadziej: beta adrenolityki 41 %, antagoniści wapnia 28% i diuretyki 36% ⁷¹.

Współistnienie choroby nadciśnieniowej i innych chorób przewlekłych jak cukrzyca, choroby wieńcowej, niewydolności serca czy też przewlekłej choroby nerek powoduje, że należy modyfikować leczenie nadciśnienia dążąc do nieco innych wartości docelowych ciśnienia, czy też wybierając niektóre ze schematów leczenia, jako bardziej skuteczne, dające więcej korzyści i obarczone mniejszym ryzykiem działań ubocznych²¹. W 2013 roku opublikowano kolejny po zaleceniach z roku 2003 i 2007 dokument zawierający wytyczne dotyczące postępowania w chorobie nadciśnieniowej przygotowany przez grupę roboczą Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego²¹. Różnią się one od poprzednich w kilku punktach. Zawierają dane epidemiologiczne dotyczące nadciśnienia i jego kontroli w Europie, podkreślają rolę domowych pomiarów ciśnienia tętniczego, zaznaczają prognostyczne znaczenie nadciśnienia w nocy, nadciśnienia „białego fartucha”, nadciśnienia zamaskowanego, kładą nacisk na łączenie pomiarów ciśnienia tętniczego z oceną ryzyka sercowo-naczyniowego, bezobjawowych powikłań narządowych i jawnych klinicznie powikłań w celu oceny łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego. Włączono do nich także nowe dane na temat prognostycznego znaczenia powikłań bezobjawowych dotyczących serca, nerek, naczyń krwionośnych, mózgu i oczu. Na nowo oceniane jest ryzyko związane z nadwagą, zwraca uwagę nadciśnienie osób młodych. Za docelowe ciśnienie skurczowe w trakcie leczenia niezależnie od czynników ryzyka uważa SBP < 140 mm Hg. Uaktualnia schemat priorytetowych połączeń dwulekowych, wskazuje na dopuszczalność wielu grup leków. Rozszerzona w stosunku do poprzednich zaleceń jest część dotycząca sytuacji szczególnych, osób podeszłych, także po 80 r. życia⁶⁷.

Nie ma jednak wśród wymienionych sytuacji szczególnych, pacjentów z chorobą nowotworową. Tymczasem, jak to opisano wyżej, w naszej codziennej praktyce jest wielu takich chorych, a należy przypuszczać, że ich liczba będzie wzrastać. Pytania o wartości graniczne wymagające już leczenia i docelowe wartości ciśnienia tętniczego, do których podczas leczenia powinniśmy dążyć stanowią pytania z codziennej praktyki lekarskiej. Podobnie codziennego rozwiązywania wymaga wybór schematów i skojarzeń lekowych.

Podstawowym pytaniem jest jednak czy istnieje potrzeba szczególnych zaleceń dla tej grupy chorych. Skuteczność terapii przeciwnowotworowych, przewlekły przebieg choroby nowotworowej w wieku starszym i podeszłym powodują, że rozpoznanie nowotworu nie jest już dziś powodem do rezygnacji z leczenia innych współistniejących chorób. Nie wiemy jednak czy leczenie choroby nadciśnieniowej wydłuża życie chorym z chorobą nowotworową i jest dla nich tak samo korzystne jak dla pozostałych chorych?

Skuteczne leczenie chorób krążenia, wydłużenie trwania życia oraz narażenie na czynniki rakotwórcze sprawia, że nowotwory złośliwe stają dzisiaj główną przyczyną przedwczesnej umieralności⁷. W latach 1963- 2007 trzykrotnie wzrosła liczba zgonów u mężczyzn i ponad dwukrotnie liczba zgonów u kobiet chorujących na nowotwór.

U mężczyzn nadal najczęstszym nowotworem jest nowotwór płuca wyprzedzając nowotwór jelita grubego i występującego z malejącą częstotliwością raka żołądka. U kobiet na pierwszym miejscu jest nadal nowotwór piersi, następnie z wzrastającą częstotliwością występuje rak płuca. W populacji polskiej zmniejsza się zachorowalność na raka żołądka (czterokrotny spadek umieralności w ostatnich 40 latach) a wzrasta raka jelita grubego. W Polsce nadal wiele kobiet choruje i umiera na raka szyjki macicy, podczas gdy na skutek profilaktyki i szczepień w Finlandii czy Szwecji choroba ta jest stosunkowo rzadka.

1. b. Wielochorobowość

Współwystępowanie wielu dolegliwości, często leczonych przez różnych lekarzy stało się codziennością medycyny XX i XXI wieku, ale dopiero stosunkowo niedawno wprowadzono termin MCC (Multiple chronic conditions) ⁷⁰ oznaczający współwystępowanie dwóch i więcej chorób przewlekłych u jednego chorego. 26 % dorosłych Amerykanów ma, co najmniej dwie choroby przewlekłe, częściej współwystępowanie schorzeń przewlekłych obserwuje się u kobiet i mężczyzn po 65 roku życia. Najczęściej są to nadciśnienie i choroby stawów, a najczęstszą triadą jest współwystępowanie nadciśnienia, choroby stawów i cukrzycy. Od 2001 roku rejestruje się wzrastającą liczbę pacjentów z MCC. Współwystępowanie wielu chorób czyni ich leczenie bardziej skomplikowanym i droższym obserwacje tego zjawiska służą opracowaniu odpowiednich strategii także zaplanowania kosztów przez ubezpieczycieli na profilaktykę, diagnostykę i leczenie chorób przewlekłych.

1. c. Badania dotyczące współwystępowania choroby nadciśnieniowej i nowotworowej

Na współistnienie nadciśnienia i chorób nowotworowych zwrócono uwagę już kilkadziesiąt lat temu. Najprawdopodobniej istnieją wspólne czynniki ryzyka (otyłość, palenie papierosów, zaburzenia lipidowe, hiperinsulinizm).

Zgodnie z koncepcją ryzyka rezydualnego Profesora Frucharta z roku 2008¹⁹ nawet po osiągnięciu celów terapeutycznych w leczeniu zaburzeń gospodarki lipidowej wyrównania cukrzycy i intensywnej kontroli ciśnienia tętniczego nadal istnieje ryzyko incydentów naczyniowych zarówno makro jak i mikro. Jest ono związane m.in. z ostrym stanem zapalnym, który może destabilizować płytkę miażdżycową i być przyczyną zawału. Potwierdzają to badania sekcyjne w USA osób zmarłych po grypie lub infekcji dróg oddechowych. Zakażenia bakteryjne, wirusowe i reumatoidalne zapalenie stawów poprzez pobudzenie reakcji immunologicznej typu komórkowego i poprzez aktywację makrofagów i innych mechanizmów doprowadza do progresji miażdżycy. Modelowym przykładem ryzyka rezydualnego są choroby przyzębia. Stan zapalny wywołany przez *porphyromans gingivalis* wywołuje dysfunkcję śródbłonna naczyniowego, wzrost białka C ostrej fazy niweluje wówczas działanie statyn. Nie ma aktualnie zaleceń dla chorych ze stanami zapalnymi, nie wykazano skuteczności statyn a niesterydowe leki przeciwzapalne nie powinny u tych chorych być stosowane. Nie wykazano dotychczas, by choroba nowotworowa, w której przecież również dochodzi do między innymi uwolnienia białek ostrej fazy, prozapalnych cytokin, aktywacji płytek, pobudzania reakcji immunologicznych mogłaby powodować wzrost ryzyka rezydualnego chorób układu sercowo-naczyniowego.

Zwiększone ryzyko występowania nadciśnienia tętniczego u chorych na raka trzonu macicy opisano w latach 40-tych ubiegłego wieku⁴³. Mimo to dopiero w ostatnich latach zwraca się uwagę na ich wzajemny związek zależny od wspólnych czynników ryzyka a także sposobów leczenia nowotworów i nadciśnienia.

Interesujący jest problem, czy chorzy na nadciśnienie mają zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór, czy sposób leczenia choroby nadciśnieniowej może zwiększyć

ryzyko zachorowania na nowotwór a z drugiej strony czy sposób leczenia chorych na nowotwory prowokuje rozwój choroby nadciśnieniowej lub pogarsza jej przebieg.

Pytania te stawiane były już od dawna. W 1958 roku zaplanowano 14 letnią analizę przeżycia i śmiertelności na nowotwór u 1233 mężczyzn z Chicago w wieku 40-59 lat. Śmiertelność z powodu choroby nowotworowej była zdecydowanie wyższa u mężczyzn z wysokim ciśnieniem krwi na początku badania. Autorzy zastanawiali się, czy to wysokie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego zwiększają śmiertelność, czy też może leczenie, a w szczególności pochodne powszechnie wówczas stosowanej rezerpiny przyczyniają się do wzrostu zachorowalności i śmiertelności z powodu raka¹⁵.

Otyłość i insulinooporność są wspólnymi czynnikami ryzyka dla rozwoju choroby nowotworowej i nadciśnienia tętniczego. Dotyczy to raka wątroby, jelita grubego, pęcherza moczowego u mężczyzn, a u kobiet raka trzonu macicy, raka trzustki, raka piersi po menopauzie i raka jelita grubego¹⁶.

Poza badaniami epidemiologicznymi istnieją badania eksperymentalne i laboratoryjne potwierdzające wpływ otyłości na nowotworzenie. Badano między innymi wpływ otyłości na powstawanie nowotworów jelita grubego. Modelem był nabłonek jelita grubego myszy. Nadmierny dowóz i kalorii i otyłość prowadził do nagromadzenia zmodyfikowanych białek, co uruchamiało reakcję w genomie prowadzącą do rozwoju raka³⁶.

Niedobór witaminy D może być kolejnym elementem patogenetycznym istotnym w rozwoju nadciśnienia tętniczego i powikłań sercowo-naczyniowych¹⁸. Tymczasem wykazano przeciwzapalną, przeciwproliferacyjną rolę witaminy D w wielu nowotworach, między innymi w raku wątroby¹⁰. Niedobór witaminy D może przyspieszać rozwój nowotworu gruczołu piersiowego, gruczołu krokowego i białaczki szpikowej oraz pogarsza rokowanie w raku żołądka⁵³.

Podobne mechanizmy patogenetyczne wspólne czynniki ryzyka czynią oczekiwanym, że wśród chorych na nowotwory jest więcej niż w populacji ogólnej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

1.d. Wpływ leczenia hipotensyjnego na ryzyko nowotworu

W związku z przewlekłym charakterem choroby leczenie hipotensyjne prowadzi się z reguły przez wiele lat, a nawet dekad. O ile jednak obserwacje krótkoterminowe objawów ubocznych są stosunkowo łatwe, to badanie efektów odległych, wobec wielu czynników działających w tym czasie na pacjentów są znacznie trudniejsze, dotyczy to także ryzyka nowotworzenia.

W siedemdziesiątych latach ubiegłego wieku badano czy często wówczas stosowana rezerpina sprzyja zachorowaniu na nowotwór piersi³. Pierwsze badania były niejednoznaczne, kolejne raczej nie potwierdzały, że stosowanie rezerpiny zwiększa zagrożenie wystąpienia nowotworu piersi⁶². Tymczasem jednak rezerpina przestała być powszechnie stosowana i problem stał się mniej istotny praktycznie.

Na podstawie dużego prospektywnego badania kalifornijskich nauczycielek stwierdzono niewielki wzrost ryzyka raka piersi estrogenozależnego u kobiet przyjmujących leki hipotensyjne³⁵. Wykazano, że co najmniej pięcioletni okres leczenia hipotensyjnego jest związany z niewielkim wzrostem zachorowań na estrogenozależnego raka piersi zwłaszcza w populacji młodych kobiet. Oczywiście takie obserwacje stanowią jedynie wstęp do dalszych badań i nie określają jednoznacznie istnienia, a tym bardziej kierunku związku przyczynowo-skutkowego.

W ostatnich latach opublikowano badanie, w którym wykazano, że otyłość i nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem ryzyka zachorowania na raka nerki u rasy kaukaskiej i Afroamerykanów oraz, że zapobieganie i leczenie nadciśnienia tętniczego zmniejsza ryzyko zachorowania na raka nerki zwłaszcza u Afroamerykanów⁴.

Badania związku między nadciśnieniem a rakiem nerki prowadzono również w Europie⁷. Stwierdzono, że otyłość i nadciśnienie tętnicze związane jest z wyższym ryzykiem raka nerki i związek ten jest silniej wyrażony w populacji męskiej. Przy czym oba czynniki są niezależnymi czynnikami ryzyka choroby. Obserwowany wzrost zachorowania na raka nerki obserwowany w ostatnich latach ma związek, przynajmniej czasowy ze wzrostem rozpowszechnienia w populacji nadciśnienia tętniczego i otyłości, aczkolwiek są autorzy, którzy przyczyny tego zjawiska dopatrują się głównie w doskonaleniu technik obrazowania i wykrywaniem nowotworów we wcześniejszych stadiach⁷⁴.

Istnieje hipoteza, że nadciśnienie tętnicze powoduje uszkodzenie nerek, które stają się bardziej podatne na czynniki rakotwórcze⁷⁴. Ryzyko zachorowania na raka nerki związane jest z czasem trwania nadciśnienia, co sugeruje, że nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem etiologicznym a nie wynikiem choroby nowotworowej⁴⁰. Wzrost ryzyka zachorowania na raka nerki wzrasta również w populacji chorych na łagodną a więc często nieleczoną postać nadciśnienia.

Wielokrotnie pojawiały się doniesienia o związku długotrwałej terapii lekami moczopędnymi ze wzrostem ryzyka zachorowania na raka nerki u kobiet³¹. W badaniach tych stwierdzono, że krótsze niż 15 letnie leczenie nie zwiększa istotnie ryzyka nowotworu.

Ogromne poruszenie wśród lekarzy i pacjentów wywołała ogłoszona w Lancecie w roku 2010 metaanaliza 9 badań randomizowanych⁶¹, w której zauważono wzrost zachorowań na raka płuc u osób przyjmujących telmisartan przy braku wzrostu śmiertelności u tych chorych. Blokada układu RAA z punktu widzenia patofizjologicznego jest raczej ochronna, a w badaniach laboratoryjnych głównym jej efektem jest hamowanie angiogenezy nowotworu. Kolejne analizy nie potwierdziły doniesienia o wpływie telmisartanu na wzrost zachorowania na raka płuc. Niepokój był jednak duży tak, że Federalna Agencja Żywności i Leków Stanów Zjednoczonych Ameryki wydała nawet specjalne oświadczenie stwierdzające, że stosowanie sartanów daje więcej korzyści, niż wynosi potencjalne ryzyko⁷².

Farmakoterapia nadciśnienia może mieć niekiedy wpływ na skuteczność terapii przeciwnowotworowej. Przykładem jest poprawa skuteczności tzw. nanoterapii przez podawania sartanu. Nanoterapia w leczeniu nowotworów polega na zamknięciu palladu, jako katalizatora w mikrosferze, co umożliwia wewnątrzkomórkową aktywację leku w komórce docelowej pozwalając zmniejszyć działania uboczne na inne niż docelowe tkanki. Gęsta sieć kolagenu w nowotworach zmniejsza penetrację i skuteczność nanoterapeutyków w nowotworach. Losartan hamuje produkcję kolagenu w nowotworach, zwiększa penetrację leku (np. Doxorubicyny) do wnętrza komórki nowotworowej. Wykazano to na modelach ludzkiego, raka, piersi, trzustki, skóry i nowotworów u myszy¹³.

Zbadano również sytuację, kiedy pojawienie się nadciśnienia redukuje ryzyko choroby nowotworowej w późniejszym okresie życia. Ciekawą obserwacją jest zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet, które w ciąży miały nadciśnienie⁴⁷. Obserwacja ta wg autorów wymaga wyjaśnienia i dalszych badań. Badacze przypuszczają, że kobiety te miały

wspólny profil immunologiczny, który powoduje nadciśnienie w ciąży, ale działa ochronnie przed karcinogenezą.

1.e. Wpływ zachorowania na nowotwór i leczenia przeciwnowotworowego na ryzyko choroby nadciśnieniowej i jej powikłań (incydentów sercowo naczyniowych)

Interesujące jest, jak zachorowanie na nowotwór oraz jego leczenie wpływa na leczenie i ryzyko choroby nadciśnieniowej i pojawienia się jej powikłań. W Stanach Zjednoczonych nadciśnienie tętnicze występowało z częstością 29% wśród osób ze świeżo rozpoznaną chorobą nowotworową, co odpowiada zachorowalności na nadciśnienie w populacji ogólnej. Znacznie wyższy wskaźnik obserwuje się po włączeniu chemioterapeutyków (inhibitory angiogenezy, środki alkilujące, leki immunosupresyjne stosowane po przeszczepach)⁴⁴.

Chemioterapia nowotworów i często niezbędne leczenie niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi oraz sterydami mogą powodować nadciśnienie tętnicze i powikłania sercowo-naczyniowe ⁵⁵.

Najczęściej spośród leków stosowanych w terapii nowotworów nadciśnienie tętnicze wywołują inhibitory angiogenezy. Terapia antyangiogenna polega na zahamowaniu wzrostu guza i tworzenia się przerzutów poprzez zahamowanie powstawania naczyń okołonowotworowych. Leki te stosowane są w zaawansowanych nowotworach. I tak np. bewacizumab zarejestrowany jest między innymi do leczenia raka płuc, okrężnicy, trzustki a sunitymib stosowany w leczeniu raka nerki⁴⁴. Leki te działają nie tylko w komórkach guza, ale i w zdrowych m.in. w śródbłonku, gdzie powodują zmniejszenie wytwarzania tlenu azotu i prostacyklin. Powoduje to wzrost oporu obwodowego i prowadzi do rozwinienia się nadciśnienia tętniczego. Dodatkowym czynnikiem podwyższającym ciśnienie tętnicze jest obniżenie filtracji nerkowej i retencja sodu oraz wzrost aktywności układu renina- angiotensyna –aldosteron³¹. Częstość występowania nadciśnienia de novo lub pogorszenia kontroli ciśnienia tętniczego waha się od 17 do 80 % u osób leczonych inhibitorami angiogenezy. Pojawienie się nadciśnienia tętniczego u chorych leczonych inhibitorami angiogenezy świadczy o dobrej reakcji na leczenie i prognozuje korzystniejszy wynik leczenia choroby nowotworowej^{54,20,68}. Chińscy lekarze przeanalizowali 1905 chorych leczonych doustnie axitinibem- inhibitorem

kinazy tyrozynowej⁵². Ryzyko wystąpienia istotnego nadciśnienia tętniczego wynosiło 40% i było wyższe niż przy leczeniu innymi inhibitorami angiogenezy: sorafenibem i sunitynibem. Spostrzeżenia te potwierdzają się w polskich badaniach. Warszawscy badacze potwierdzili, że wystąpienie jatrogennego nadciśnienia jest korzystnie rokowniczo czynnikiem u pacjentów z rakiem nerki z przerzutami leczonych sorafenibem⁶⁴.

Wydaje się zasadne jednoczesne leczenie choroby nadciśnieniowej, aby powikłania sercowo naczyniowe nie pogorszyły wyniku leczenia. Powikłania te zależne od dawki cytostatyków, nasilają się przy stosowaniu innych preparatów kardiotoksycznych. Prewencja polega na stosowaniu inhibitorów ACE i beta blokerów oraz blokerów kanału wapniowego³¹.

Środki alkilujące mogą powodować dysfunkcję śródbłónka i aktywować układ RAA. Leki te działają na szybko dzielące się komórki w tym także komórki śródbłónka. Do tej grupy leków należą cyclosporyna A i takrolimus. Cyclosporyna wywiera silniejsze niż takrolimus działanie hipertensyjne⁷¹, więcej też jest badań dotyczących nadciśnienia po leczeniu cyclosporyną. Wzrost ciśnienia tętniczego jest proporcjonalny do dawki cyclosporyny, dochodzi doń już w pierwszych dniach stosowania leku, obserwowany jest brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego u chorych leczonych tym lekiem. Mechanizm hipertensyjnego działania cyclosporyny jest złożony. Największe znaczenie ma skurcz naczyń na skutek nasilenia syntezy endoteliny i endoksanu, zmniejszenie syntezy prostaglandyny i tlenku azotu, zwiększeniem aktywności układu renina-angiotensyna – aldosteron, zwiększeniem syntezy reniny oraz pobudzeniem układu współczulnego. Dodatkowo do rozwoju nadciśnienia przyczynia się reabsorpcja sodu w nerkach i retencja wody, pogorszenie funkcji nerek, pogorszenie kontroli dyslipidemii, glikemii, hyperurykემii – czynników ryzyka nadciśnienia i chorób sercowo- naczyniowych⁷¹.

Kortykosterydy podwyższają ciśnienie tętnicze poprzez zwiększenie wrażliwości ściany naczyniowej na aminy katecholowe, zwiększone wytwarzanie angiotensynogenu w wątrobie oraz aktywację receptora cewkowego dla angiotensynogenu. Zwiększają absorpcję wody w cewkach nerkowych powodując retencję wody. Nasilają skurcz naczyń poprzez zmniejszenie produkcji prostacyklin i tlenku azotu. W mięśniówce gładkiej mięśni naczyń pobudzają receptory glikosterydowe prowadząc do skurczu mięśni. Stopień nasilenia nadciśnienia tętniczego zależy od dawki sterydu. Dawka mała poniżej 10 mg prednizonu na dobę nie powoduje wzrostu ciśnienia tętniczego⁷¹.

Niesterydowe leki przeciwzapalne podnoszą ciśnienie z powodu zwiększonego wchłaniania sodu i wody na skutek zahamowania syntezy prostaglandyn przez nerki i wzrostu naczyniowego oporu obwodowego z powodu osłabienia czynników wazodylatacyjnych i nasilenie produkcji czynników wazokonstrykcyjnych (w tym endoteliny I). Może dochodzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób z prawidłowym ciśnieniem lub do pogorszenia kontroli wcześniej rozpoznanego nadciśnienia tętniczego⁷¹. Stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych a zwłaszcza ibuprofenu podnosi ciśnienie skurczowe w porównaniu z chorymi leczonymi paracetamolem¹. Podanie niesterydowych leków przeciwzapalnych pogarsza kontrolę ciśnienia zwłaszcza u osób leczonych ACEI lub ARB, dlatego są sytuacje kliniczne, w których zasadne może być unikanie blokady układu renina -angiotensyna – aldosteron, kiedy stosowanie leków przeciwzapalnych jest przewidywane i niezbędne¹⁷. Niesterydowe leki przeciwzapalne osłabiają również działanie beta-adrenolityków, diuretyków pętlowych i mniej znamienne tiazydów⁷¹, natomiast nie napotkałam doniesień o ich interakcji z blokerami kanału wapniowego.

Nie tylko farmakoterapia nowotworów może spowodować powstanie nadciśnienia tętniczego, pogorszyć kontrolę leczenia hipotensyjnego lub zwiększyć ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych, co jest największym zagrożeniem dla chorych spowodowanym nadciśnieniem tętniczym. Również interwencje chirurgiczne u chorych z nowotworami mogą być przyczyną zagrażających życiu incydentów naczyniowych. Tak na przykład jest w przypadku uszkodzenia baroreceptorów przy zabiegu chirurgicznym lub radioterapii głowy lub szyi⁶. Baroreceptory chronią przed wahaniami ciśnienia tętniczego. Po operacjach węzła chłonnego szyi, krtani czy szczęki, w czasie, których może dojść do uszkodzenia baroreceptorów może rozwinąć się ciężkie nadciśnienie⁴⁴. Uszkodzenie baroreceptorów powinno się podejrzewać u osób z gorszą kontrolą choroby lub pojawieniem się nadciśnienia w okresie pooperacyjnym. Opisywane są wzrosty ciśnienia tętniczego po fototerapii z MAL-PDT, którą to metodę stosuje się w aktywnym rogowaceniu i raku podstawnokomórkowym skóry przy przeciwwskazaniach do leczenia operacyjnego. Związek ten wchłania się do komórek raka powodując ich większą wrażliwość na światło o określonej długości fali.

W badaniach włoskich autorów po zabiegu obserwowano pojawienie się nadciśnienia tętniczego u 22% leczonych pacjentów, z tego połowa pacjentów manifestowała objawy kryzy nadciśnieniowej. Wynika z tego konieczność pomiarów ciśnienia przed i po zabiegu i rozpoznanie pacjentów z większym ryzykiem nadciśnienia⁶.

1 f. Leczenie hipotensyjne u chorych na nowotwory.

Wybór leku hipotensyjnego powinien uwzględniać mechanizm i patofizjologię powstania nadciśnienia, prawdopodobieństwo interakcji oraz choroby współistniejące z nowotworem (przebyty zawał serca, niewydolność serca, cukrzyca)⁴⁴. Brak jest dobrze udokumentowanych zaleceń, wskazówki oparte są na danych obserwacyjnych. I tak nadciśnienie spowodowane inhibitorami kalcyneuryny powinno być poddane leczeniu dihydropirydynowymi blokerami kanału wapniowego, które powodują rozkurcz mięśniówki. Leki te skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze u tych chorych a także zmniejszają ich nefrotoksyczność.

Środki moczopędne powinny być stosowane w nadciśnieniu spowodowanym sterydami. Sterydy, bowiem powodują nadciśnienie poprzez retencję sodu i wody. Na podstawie przesłanek patofizjologicznych, choć nie ma na to przekonywających badań interwencyjnych, uzasadnione wydaje się także stosowanie antagonistów receptorów mineralokortykoidowych.

Blokada układu RAA ma korzystny wpływ na redukcję zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych sumanitinibem. Leki z grupy inhibitorów angiotensyny i blokerów receptora angiotensyny II są stosowane z korzyścią w tego rodzaju jatrogennego nadciśnienia³⁴.

Klonidyna i beta- blokery są wskazane przy leczeniu nadciśnienia spowodowanego dysfunkcją baroreceptorów⁴⁶.

Przypuszczalnie układ RAA a zwłaszcza angiotensyna II ma znaczenie w progresji nowotworów⁴⁴. Rosnąca przeżywalność chorych z nowotworami powoduje, że kardi toksyczność i niewydolność serca stanowią w tej grupie chorych coraz większy problem. Objawy ze strony układu krążenia mogą ujawnić się w różnym czasie, nawet po roku od zakończenia leczenia kardi toksycznym cytostatykiem⁴⁴. Stąd istotne jest wsparcie onkologa przez kardiologa i hipertensjologa. Celem leczenia jest zminimalizowanie ryzyka uszkodzeń narządów. Wykazano, że łączne stosowanie beta-blokera i ACEI jest skuteczne w leczeniu powikłań kardiologicznych ⁴⁴. Ponieważ prognoza w leczeniu niektórych nowotworów, zwłaszcza wcześniej rozpoznanych jest dobra, zwiększa się ryzyko śmierci z innych niż nowotwór przyczyn, w tym z powodu powikłań kardi toksycznych.

Bardzo ciekawe są doniesienia o ochronnej roli beta blokerów w profilaktyce nowotworów i zmniejszeniu szybkości powstawania przerzutów⁴⁹. Terapia beta blokerami poprawia rokowanie w raku piersi, zmniejsza ryzyko przerzutów i śmiertelność. Zmniejszać ma migrację komórek nowotworowych poprzez zahamowanie norepinefryny. Prawdopodobnie dotyczy to także nowotworów płuc, trzustki, gruczołu krokowego, jelita grubego i żołądka.

1. g. Nadciśnienie wtórne hormonozależne.

Kolejnym problemem jest nadciśnienie tętnicze spowodowane guzami produkującymi hormony działające hipertensyjnie⁵⁸. Odsetek nadciśnienia wtórnego hormonozależnego jest niepewny i raczej niedoszacowany, a identyfikacja tych chorych jest istotna z powodu potencjalnego wyleczenia po usunięciu guza lub zastosowania odpowiedniej farmakoterapii².

Wydaje się, że najistotniejsze dla znalezienia uleczalnej dzięki zabiegowi chirurgicznemu przyczyny nadciśnienia jest zidentyfikowanie chorych z hyperaldosteronizmem pierwotnym, guzem chromochłonnym, akromegalią oraz guzów produkujących ACTH (guz przysadki lub inne nowotwory produkujące ACTH np. rakowiak czy nowotwór płuc) i kortyzol. Operacja guza hormonalnie czynnego daje szansę na ustąpienie choroby nadciśnieniowej a przede wszystkim redukuje prawdopodobieństwo wystąpienia potencjalnie śmiertelnego incydentu sercowo-naczyniowego

Pierwotny hyperaldosteronizm⁴⁸ jest wynikiem autonomicznej produkcji aldosteronu przez przerost kory nadnerczy, gruczolaka lub najrzadziej raka kory nadnerczy. Pacjenci przy takim samym poziomie ciśnienia tętniczego jak w samoistnym nadciśnieniu mają więcej powikłań i większą śmiertelność²³. U chorych występują liczne zaburzenia w układzie krążenia: wzmożona grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej wspólnej, zwiększona sztywność tętnic, przerost lewej komory, upośledzenie rozkurczu lewej komory mięśnia sercowego, wydłużenie odcinka PQ, (co sprzyja śmiertelnym zaburzeniom rytmu serca) w elektrokardiogramie⁷¹. Częściej stwierdza się u tych chorych cechy uszkodzenia nerek spowodowanych hiperfiltracją nerkową oraz hiperinsulinizm.

W dużym badaniu retrospektywnym⁴² wykazano u tych chorych większe ryzyko zawału, migotania przedsionków i udarów mózgu, niż u chorych dobranych pod względem wieku, płci i nasilenia nadciśnienia z nadciśnieniem pierwotnym, bez hyperaldosteronizmu.

Guz chromochłonny jest rzadką przyczyną nadciśnienia, która ma jednak szczególne znaczenie z uwagi na znacznie zwiększone ryzyko wystąpienia groźnych powikłań, zwłaszcza w okresie okołoperacyjnym⁷¹. Występuje u 0.1 % populacji z nadciśnieniem tętniczym. Objawy są spowodowane nadmierną produkcją katecholamin. Guz produkujący katecholaminy najczęściej zlokalizowany jest w nadnerczach, może jednak powstać w każdym miejscu, gdzie występuje skupisko tkanki chromochłonnej, nosi wówczas nazwę przyzwojaka. 5-10% z tych guzów to nowotwory złośliwe. Jedynym kryterium złośliwości jest wystąpienie przerzutów⁷¹. Nierozpoznany guz chromochłonny może być śmiertelny. Główny objaw guza to nadciśnienie tętnicze o chwiejnym charakterze, w niektórych przypadkach nadciśnienie złośliwe, obserwuje się również napady hipotonii lub przypadki z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Doprowadzać może do kardiomiopatii i niewydolności serca. Kardiomiopatia katecholaminowa może mieć charakter kardiomiopatii przerostowej, rozstrzeniowej lub takotsubo. Towarzyszyć mogą temu zaburzenia rytmu serca oraz ostry zespół wieńcowy. Ważne jest, by nie doszło do przełomu wielonarządowego, odpowiednie przygotowanie chorego do operacji, które polega na 2-3 tygodniowym leczeniu blokującym receptory alfa.

Hyperkortyzolemia ACTH zależna lub niezależna spowodowana guzami przysadki, nadnerczy lub innych narządów produkujących ACTH⁷¹ lub kortyzol powoduje wzrost ciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze występuje u 70-80% chorych, może być pierwszym objawem i jest najczęstszą przyczyną zgonu⁷¹. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego nie zależy od przyczyny hyperkortyzolemii. Etiopatogeneza nadciśnienia tętniczego w zespole Cushinga ma bardzo złożoną patogenezę: wzmożenie aktywności układu renina- angiotensyna -aldosteron, zwiększenie wrażliwości na czynniki presyjne, hamowanie syntezy tlenu azotu prostacykliny i bradykininy, zwiększona synteza angiotensynogenu w wątrobie. Przebieg nadciśnienia w zespole Cushinga pogarsza się na skutek zmian miażdżycowych w nerkach⁷¹.

Wspomnieć należy o akromegalii interesującym patogenetycznie spotkaniu hipertensjologii i onkologii nie tylko z powodu nadciśnienia tętniczego występującego u 60% chorych z gruczolakiem przysadki produkującym hormon wzrostu. Chorzy eksponowani przez wiele lat na podwyższone stężenia hormonu wzrostu i inne czynniki wzrostowe są

bardziej od pozostałej populacji podatni na nowotworzenie³⁸. U 10% stwierdza się obecność nowotworów złośliwych –najczęściej tarczycy⁷², piersi i jelita grubego^{26,38,27}. Mimo bardzo niskiego odsetka chorych z tymi schorzeniami, istotna jest ich identyfikacja, ponieważ nadciśnienie w tych schorzeniach jest potencjalnie uleczalne a nieleczone doprowadzają do śmierci szybciej niż w nadciśnieniu samoistnym.

1. h. Podsumowanie

Przedstawione dotychczas dane wskazują na istnienie wielu związków epidemiologicznych i patofizjologicznych między występowaniem i sposobem leczenia nadciśnienia tętniczego, a występowaniem i sposobem leczenia nowotworów. Mimo to nie udało mi się znaleźć zaleceń dotyczących szczególnego sposobu leczenia pacjentów z nadciśnieniem i chorobą nowotworową. W szczególności dotyczy to ewentualnych odrębności takiego leczenia, docelowych wartości ciśnienia i doboru leków, być może także modyfikacji leczenia w zależności od rokowania. Być może wynika to z wyłączenia w wielu badaniach klinicznych dotyczących nadciśnienia chorych z nowotworami. W tej sytuacji przydatne mogą okazać się również badania obserwacyjne, co ośmieliło mnie do przedstawienia niniejszej pracy.

2. Założenia i cel pracy

Częstość występowania zarówno chorób nowotworowych jak i nadciśnienia tętniczego wzrasta na całym świecie. W związku z coraz dłuższym przeżyciem chorych na nowotwory, ich wcześniejszą diagnostyką coraz częściej wśród nich spotyka się pacjentów chorujących również na chorobę nadciśnieniową, która z kolei może zwiększać ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Oba schorzenia mają, bowiem wiele „wspólnych ogniw w łańcuchu patogenetycznym”. Dodatkowo obie choroby oddziałują na siebie -występowanie nadciśnienia i jego leczenie może mieć wpływ na chorobę nowotworową i odwrotnie zachorowanie na chorobę nowotworową i jej leczenie może skutkować pojawieniem się nadciśnienia, kłopotami z jego kontrolą i wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego.

Dlatego podjęłam próbę analizy częstości występowania i skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego wśród chorych na nowotwory, odnosząc te dane do ryzyka ich zgonu.

Badanie miało na celu sprawdzenie:

1. Jak często rozpoznanie nowotworu współistniało z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego?
2. Czy chorzy na nowotwory ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym byli skutecznie leczeni hipotensyjnie ?
3. Czy współistnienie nadciśnienia tętniczego oraz sposób jego leczenia miało wpływ na rokowanie co do życia, pacjentów z rozpoznany nowotworem?
4. Czy można wskazać optymalne wartości docelowe ciśnienia tętniczego, dla pacjentów z rozpoznany nowotworem i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym ?

3. Materiał i metody

Przeprowadzono retrospektywną analizę danych klinicznych i laboratoryjnych pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaną chorobą nowotworową w Oddziale Wewnętrznym Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Zamościu w ciągu dziesięciu lat. Analizowano rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego, sposób i skuteczność jego leczenia w zestawieniu z podstawowymi danymi socjodemograficznymi i klinicznymi w tym wynikami badań laboratoryjnych i czasem przeżycia.

Przeanalizowano 1866 historii chorób dotyczących 988 osób hospitalizowanych w Oddziale Nefrologii, Endokrynologii i Nadciśnienia Tętniczego Chorób Wewnętrznych w latach 2002-2012. Jeżeli pacjent był hospitalizowany wielokrotnie, szczegółowej analizie poddałam pierwszy z pobytów. Przeanalizowałam podstawowe parametry kliniczne i laboratoryjne, próbowałam ustalić również czas przeżycia pacjenta, choć w tym wypadku dane są niepełne, z uwagi na ochronę danych osobowych. Dane uzyskane na podstawie analizy historii chorób zostały poddane opracowaniu i analizie statystycznej za pomocą programu komputerowego Statistica PL 5.0. Uwzględniono następujące parametry pacjentów płeć, wiek, BMI, wartości ciśnienia skurczowego, rozkurczowego, stężenie cholesterolu, stężenie hemoglobiny w morfologii krwi, poziom kreatyniny w surowicy, stężenie elektrolitów sodu i potasu, wartość proteinurii oraz ilość i rodzaj przyjmowanych leków.

4. Wyniki

Wśród 988 pacjentów było 540 mężczyzn i 448 kobiet, w wieku od 17 do 95 lat średnia 66,6 +/- 13,25 lat (tabela 1). Chorzy byli przyjmowani znacznie częściej w trybie nagłym (695), niż planowym (293). Niemal połowa, bo 490 pacjentów w chwili przyjęcia do szpitala miała rozpoznane nadciśnienie tętnicze. Rozpoznanie onkologiczne były zróżnicowane, przy czym 3,3% chorych (33 osoby) miało rozpoznany więcej niż jeden nowotwór. Najczęstszymi nowotworami wśród hospitalizowanych w naszym oddziale były nowotwory układu krwiotwórczego, które rozpoznano u 243 chorych. Wśród nich dominowali chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym (98), przewlekłą białaczką limfocytową (83 osoby) oraz przewlekłą białaczką szpikową (23 osoby). Leczyliśmy także pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi, chorobą Hodgkina, ostrą białaczką (szpikową limfoblastyczną i nieokreśloną), zespołem mielodysplastycznym, mielofibrozą szpiku oraz pojedynczych chorych z białaczką monocytową i włochatokomórkową. Oprócz diagnostyki, w tej grupie 87 chorych stosowano chemioterapię zgodną z zaleceniami hematologicznymi.

Na drugim miejscu były nowotwory układu oddechowego, a wśród nich przede wszystkim rak płuc, chorowało nań 124 pacjentów, co stanowi 12,55 % wszystkich pacjentów z nowotworami. W badanej przeze mnie grupie było także 8 pacjentów z rakiem krtani, 6 z rakiem gardła, migdałka bądź języka i jeden z rakiem opłucnej.

Kolejną dużą grupę stanowiły nowotwory przewodu pokarmowego. Wśród badanych 77 chorowało na raka jelita grubego (38 chorych na raka okrężnicy, 33 na raka odbytnicy, 6 na raka odbytu), 30 na raka żołądka, 19 na raka wątroby, 18 na raka trzustki, 8 na raka pęcherzyka i dróg żółciowych.

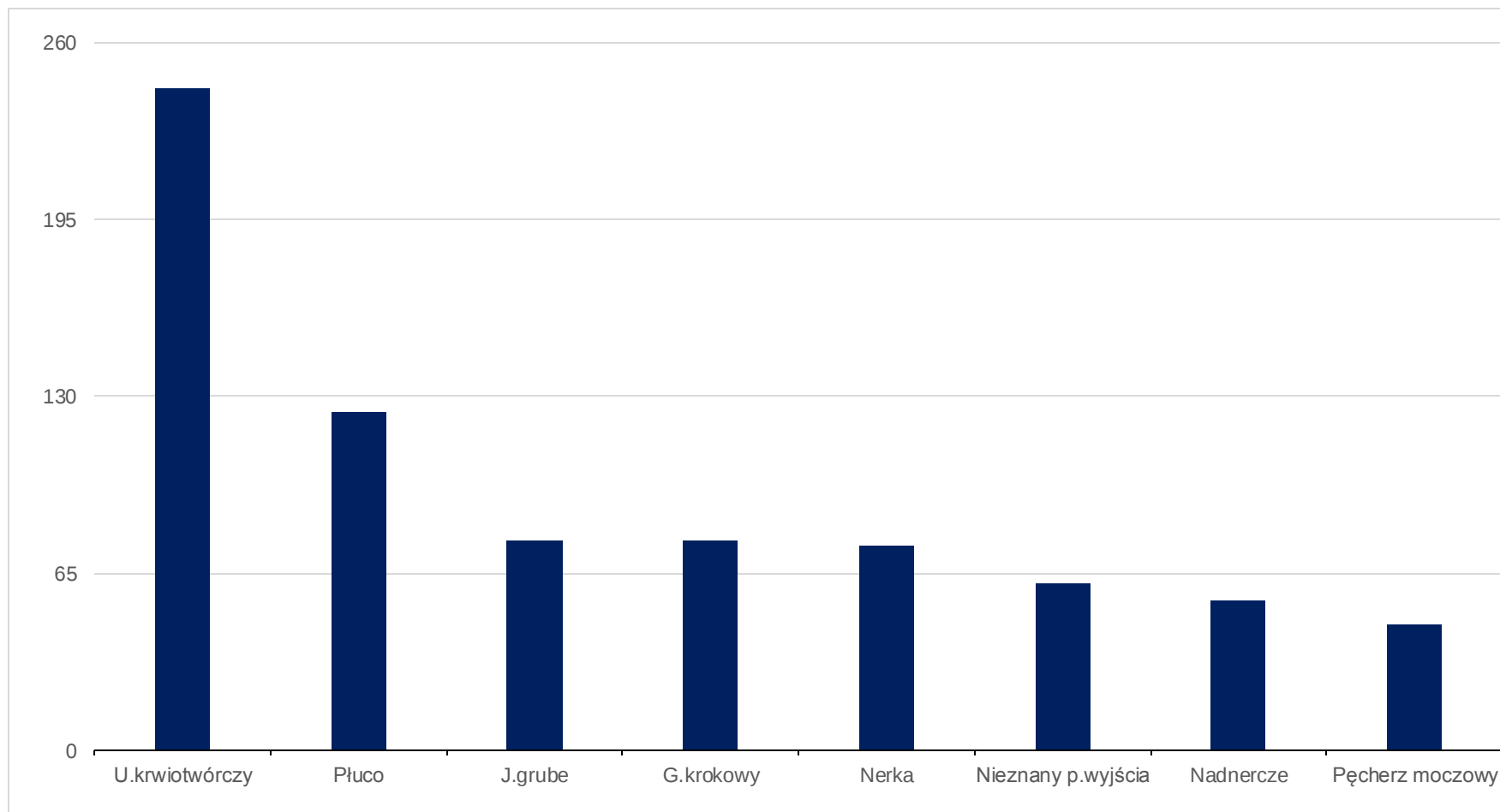
W obserwowanej grupie pacjentów 33 osoby w tym 2 mężczyzn chorowało na raka piersi, co stanowi 6% kobiet i 0,3% mężczyzn. Wśród badanej przeze mnie populacji na raka gruczołu krokowego chorowało 77 mężczyzn, co stanowiło 14,3% ogółu panów.

Wśród kobiet najczęstszym nowotworem narządów płciowych był rak jajnika, który rozpoznano u 33 kobiet, co stanowi 7,4% kobiet w obserwowanej przez mnie grupie i 20 przypadków raka szyjki macicy, co stanowi 4,5 %, zaś 2,5% (11 pań) chorowało na raka trzonu macicy.

Rak nerki wystąpił u 75 (7,6%) badanych, a rak pęcherza moczowego u 46 (4,7 %). Dla porównania wg Rejestru Nowotworów Polskiego Towarzystwa Onkologicznego w 2010 roku rak nerki stanowił 3% a rak pęcherza 5% zachorowań.

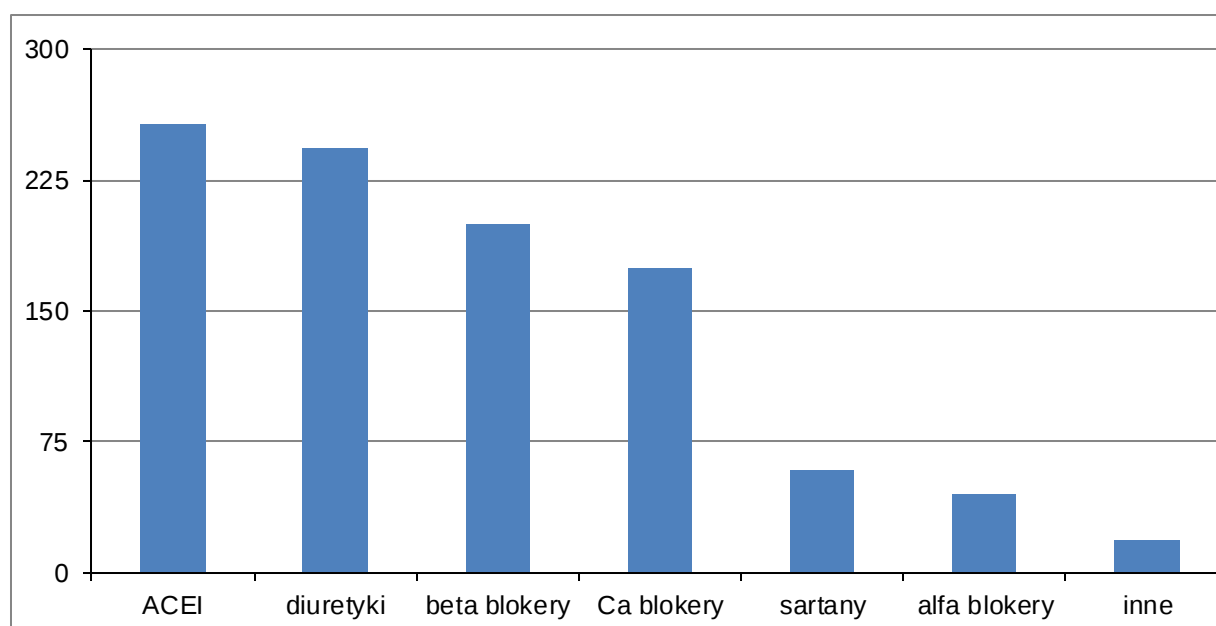
W ostatnich latach w związku z większymi możliwościami badań obrazowych i hormonalnych hospitalizowaliśmy więcej pacjentów z nowotworami układu dokrewnego. Hospitalizowani byli pacjenci z rakiem tarczycy (19 przypadków, w tym 5 przypadków raka anaplastycznego) guzami nadnerczy 55 (w tym 2 przypadki guza chromochłonnego, 2 zespoły Cushinga), mikro- oraz rzadziej, makrogruczolakami przysadki (21 osób).

Znaczącą grupę chorych stanowili pacjenci z nowotworami o nieznanym punkcie wyjścia (C80), często w stadium rozsiewu - w badanej grupie było 61 takich chorych. Wymagali terapii paliatywnej. Wśród innych rozpoznań wystąpiły nowotwory centralnego układu nerwowego, skóry i kości.



Rysunek 1. Najczęściej występujące nowotwory w badanej populacji.

W grupie 490 chorych z rozpoznaniem nadciśnieniem najczęściej stosowano leki hipotensyjne z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny 257 osób (52,5%) i leki moczopędne 243 osoby (49,6%) Kolejną grupę stanowili chorzy leczeni beta blokerami-200 osób, blokerami kanałów wapniowych - 175 osób, blokerami receptora angiotensyny II- 59 osób, rzadziej stosowano alfa –blokery (45) i najrzadziej leki hipotensyjne o działaniu innym – 19 osób.



Źródło: Opracowanie własne

Rysunek 2. Częstość stosowanych grup leków wśród chorych na nowotwory i nadciśnienie tętnicze w badanej populacji.

Powyższy wykres ilustruje, jakie leki wybierano do leczenia nadciśnienia dla chorych na nowotwory i nadciśnienie tętnicze w badanej populacji.

W tabeli 1 zestawiono podstawowe statystyki opisowe wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych w grupie 988 pacjentów, podczas ich pierwszej hospitalizacji.

Tabela 1. Wybrane parametry kliniczne w całej populacji pacjentów z chorobą nowotworową

	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Wiek lata	988	66.6	68.0	17.0	95.0	13.25
RR syst. mmHg	988	126.0	125.0	0.0	215.0	25.0
RR diast. mmHg	988	75.0	76.0	0.0	130.0	14.1
BMI kg/m ²	988	25.62	25.01	14.20	51.30	5.03
Cholesterol mg/dl	981	153	147	52	436	49
Hemoglobina g/dl	988	10.56	10.60	1.98	17.80	2.76
Kreatynina mg/dl	988	2.16	1.11	0.31	23.47	2.73
Sód mmol/l	988	137.8	137.8	101.0	156.9	5.1
Potas mmol/l	988	4.4	4.3	2.07	8.6	0.8
Proteinuria mg/dl	987	6.43	2.0	0.0	137.0	23.31
Liczba leków hipotensyjnych	988	1	0.0	0.0	8.0	1.35

Z danych tych wynika, że chorzy byli w bardzo zróżnicowanym wieku, chociaż w większości w wieku podeszłym, w większości mieli prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego, umiarkowaną niedokrwistość, przeciętną masę ciała, prawidłowe wartości elektrolitów, poziom kreatyniny oraz cholesterolu, ale dość często proteinurię.

W tabelach 2 i 3 parametry te porównano grupach pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia.

Tabela 2 Wybrane parametry kliniczne 490 pacjentów z rozpoznaniem nowotworem i nadciśnieniem tętniczym

	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Wiek lata	490	68.7	70.0	33.0	95.0	11.0
RRsyst. mmHg	490	137.0	135.0	60.0	215.0	25.6
RR dias.mmHg	490	80.0	80.0	30.0	130.0	13.75
BMI kg/m ²	490	27.16	26.06	17.19	50.02	5.21
Cholesterol mg/dl	486	158	153	55	379	47
Hemoglobina g/dl	490	10.82	11.00	3.88	17.8	2.7
Kreatynina mg/dl	490	2.26	1.14	0.31	23.47	2.93
Sód mmol/l	490	138.2	138.7	101.0	155.8	4.6
Potas mmol/l	490	4.4	4.3	2.4	8.0	0.8
Proteinuria mg/dl	489	5.44	2.00	0.0	131.0	20.9
Ilość leków	489	2.0	2.0	0.0	9.0	1.19

Tabela 3. Wybrane parametry kliniczne 498 pacjentów z rozpoznaniem nowotworem, bez rozpoznania nadciśnienia tętniczego

	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl	Górnym kwartyl	Rozstęp	Odch.standardowe
Wiek lata	498	64.6	66.0	17.0	95.0	55.0	76.0	21.0	14.9
RR syst.mmHg	498	116.0	120.0	0.0	170.0	105.0	130.0	25.0	19.87
RR diast.mmHg	498	70.5	70.0	0.0	100.0	60.0	80.0	20.0	13.03
BMI kg/m ²	498	24.11	24.09	14.20	51.30	20.98	26.30	5.32	4.34
Cholesterol mg/dl	495	148	138	52	436	112	177	65	51
Hemoglobin g/dl	498	10.30	10.30	1.98	17.10	8.20	12.50	4.30	2.79
Kreatynina mg/dl	498	2.06	1.08	0.33	18.06	0.8	1.93	1.13	2.53
Sód mmol/l	498	137.5	137.9	109.3	156.9	134.8	140.6	5.8	5.4
Potas mmol/l	498	4.4	4.3	2.07	8.6	3.9	4.7	0.8	0.8
Proteinuria mg/dl	498	7.4	2.0	0.25	137.0	0.75	2.0	1.25	25.45
Ilość leków	496	0.0	0.0	0.0	3.0	0.0	0.0	0.0	0.21

W celu sprawdzenia, czy obie powyższe grupy, czyli chorzy na nowotwory z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia tętniczego różniły się od siebie wiekiem, BMI poziomem cholesterolu, hemoglobiny, elektrolitów zastosowano poniższe obliczenia.

Do obliczeń wybrano testy nieparametryczne, dlatego, że używając testu Chi-kwadrat i K-S sprawdzono, że rozkład zmiennych nie jest normalny. Wśród danych występuje duża ilość obserwacji o odchyleniu znacząco większym od standardowego. Testy nieparametryczne są w tych okolicznościach mniej wrażliwe na błąd. Wykorzystano test U Manna Whitneya, oznaczając grupę z nadciśnieniem tętniczym, jako Grupę 1, a grupę chorych bez nadciśnienia tętniczego, jako Grupę 2.

Tabela 4. Różnice między chorymi z nadciśnieniem i bez nadciśnienia tętniczego

	Suma rang Gr. 1 z nadciśnieniem	Suma rang Gr.2 bez nadciśnienia	U	Z	Poziom p	Popraw.	Poziom p	N. ważn. Gr.1	Nważn. Gr.2
Wiek lata	258630.0	229936.0	105685.0	3.64026	0.000273	0.000273	0.00027	490	498
RR syst.mmHg	297979.5	190586.5	66335.5	12.41470	0.000000	12.47333	<0.00001	490	498
RR diast.mmHg	28453.0	240023.0	79772.0	9.41853	0.000000	9.58106	<0.00001	490	498
BMI kg/m ²	284660.5	203905.5	79654.5	9.44473	0.00000	9.44477	<0.00001	490	498
Hb g/dl	254993.5	109321.5	109321.5	2.82927	0.004667	2.82955	0.00466	490	498
Krea mg/dl	247497.0	241069.0	116818.0	1.15775	0.46975	1.15778	0.24696	490	498
Cholesterol mg/dl	254245.0	227426.0	104666.0	3.52020	0.000432	3.52022	0.00043	486	495
Sód mg%	254369.5	234196.5	109945.5	2.69023	0.0071144	2.69024	0.00714	490	498
Potas mmol/l	242691.0	245875.0	121624.0	0.8607	0.931409	0.8607	0.93141	490	498
Ilość leków	355245.0	130360.0	7104.0	25.57416	0.00000	27.77885	<0.00001	489	496
Proteinuria mg/dl	244363.5	243214.5	118963.5	0.624760	0.532133	0.713596	0.47548	489	498

Na podstawie powyższego obliczenia wg testu Manna Whitneya nie można było znaleźć istotnej różnicy pomiędzy Grupą 1 (chorzy z nowotworem i nadciśnieniem tętniczym)

i Grupą 2 (chorzy z nowotworem, bez rozpoznanego nadciśnienia) w zakresie poziomu kreatyniny, potasu i białkomoczu, natomiast chorzy z obu grup istotnie różnili się wiekiem, indeksem masy ciała BMI, poziomami cholesterolu, hemoglobiny i sodu. Przy czym chorzy z rozpoznaniem nadciśnienia byli starsi, mieli wyższe średnie BMI oraz wyższe stężenia cholesterolu, sodu i hemoglobiny.

Tabela 5. Różnice wybranych parametrów pomiędzy chorymi na nadciśnienie i bez nadciśnienia z uwzględnieniem poziomu istotności.

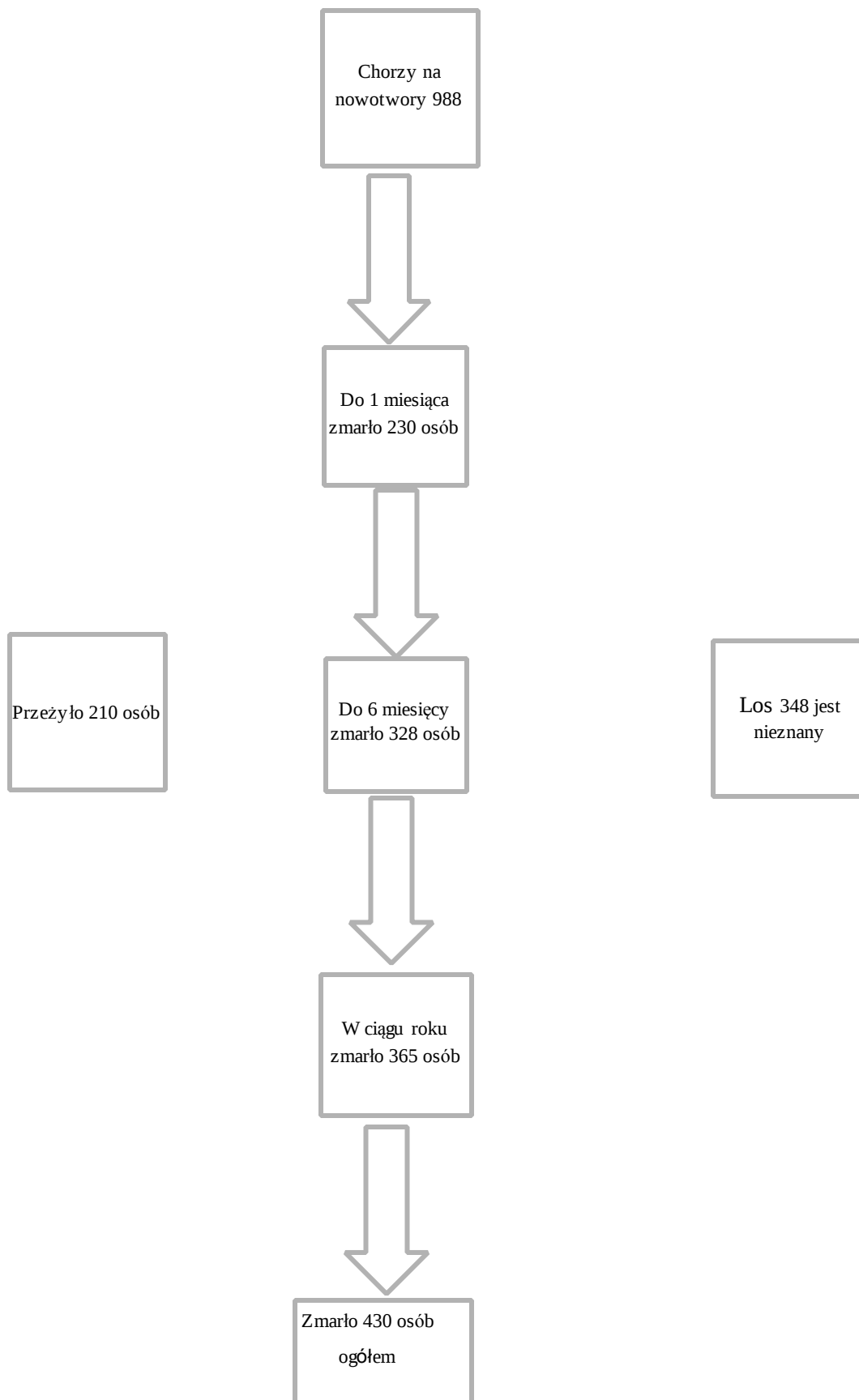
	z nadciśnieniem średnia	z nadciśnieniem mediana	bez nadciśnienia średnia	bez nadciśnienia mediana	Poziom istotności p
Wiek lata	68.7	70.0	64.6	66.0	0.00027
RR syst mmHg	137	136	116.0	120.0	0.00001
RR diast mmHg	78.0	80.0	71.0	70.0	0.00001
BMI kg/m ²	27.16	26.06	24.11	24.09	0.00001
Hemoglobina g/dl	10.82	11.00	10.30	10.30	0.00466
Cholesterol mg/dl	158	153	148	138	0.00043
Sód mmol/l	138.2	138.7	137.5	137.9	0.00714
Potas mmol/l	4.4	4.3	4.4	4.3	0.93
Proteinuria mg/dl	5.44	2.00	7.40	2.0	0.47548

Średnie ciśnienie skurczowe w całej grupie badanych wynosiło 126 mm Hg, rozkurczowe zaś 75 mm Hg, w tym u chorych nadciśnieniem i chorobą nowotworową odpowiednio 137 mm Hg i 80 mm Hg. Indeks masy ciała (BMI =Body Mass, Index), wynosił w badanej populacji średnio 25,62 kg/m² i był wyższy przy współistnieniu nadciśnienia tętniczego-27,16 kg/m². W populacji bez nadciśnienia wskaźnik ten wynosił 24,11 kg/m², przy nieco niższej medianie 24,09 kg/m². Średnie stężenie cholesterolu w grupie z nadciśnieniem tętniczym wynosiło 158 mg/dl i było wyższe niż u chorych bez nadciśnienia 148 mg/dl.

Co zaskakujące chorzy na nadciśnienie i bez nadciśnienia mieli podobne wartości kreatyniny, odpowiednio 2,64 mg/dl i 2,06 mg/dl i potasu (w grupie chorych z NT 4,4 mmol/l, bez NT – 4,4 mmol/l). Średnie stężenie hemoglobiny wynosiło w badanej populacji 10,6 g/dl, u chorych dodatkowo obciążonych nadciśnieniem tętniczym było nieco wyższe -10,8 g/dl, niż w grupie bez nadciśnienia -10,3 g/dl.

Średnie stężenie sodu w surowicy wynosiło 137,8 mmol/l i było nieco wyższe przy współwystępowaniu nadciśnienia-138,7 mmol/l niż u chorych bez nadciśnienia -137,5 mmol/l. Chorzy na nadciśnienie leczeni byli lekami hipotensyjnymi ze wszystkich głównych grup. Przyjmowali od 0 do 8 leków hipotensyjnych, najczęściej leczeni byli więcej niż jednym lekiem.

W czasie obserwacji z badanej grupy 988 pacjentów zmarło 430 osób, 210 żyło w styczniu 2013 roku. Nie udało się prześledzić dalszych losów 348 osób.



Rysunek 3 Losy pacjentów chorych na nowotwory w badanej populacji

W ciągu pierwszego miesiąca od rozpoczęcia obserwacji, czyli od pierwszego dnia pierwszej hospitalizacji zmarło 230 pacjentów, w tym 141 mężczyzn i 89 kobiet, co stanowi 36% pacjentów o znanym losie.

Tabela 6. Statystyka opisowa chorych zmarłych w ciągu miesiąca

	N ważnych	Średnia	Mediana	min	max	Dolny kwartył	Górny kwartył	Kwartył rozstęp	Odch. Standardo- we
BMI kg/m ²	230	24.32	24.26	14.2	40.69	22.03	26.04	4.01	4.15
RR skurczowe mmHg	230	117	120	0.0	215.0	100.0	130.0	30.0	29.03
RR rozkurczowe mmHg	230	69	70	0.0	130.0	60.0	80.0	20.0	17.44
Wiek lata	230	71.7	73.0	38.0	95.0	64.0	81.0	17.0	11.09
Cholesterol mg/dl	225	135	128	52	348	106	157	50	44
Kreatynina mg/l	230	2.65	1.58	0.48	23.47	1.04	2.93	1.89	2.94
Hemoglobina g/dl	230	10.20	9.8	2.98	16.60	8.3	12.2	3.9	2.58
Na mmol/l	230	136.9	136.9	109.3	156.9	133.8	141.0	7.2	6.6
K mmol/l	230	4.6	4.4	2.1	8.6	3.9	5.2	1.2	1
Proteinuria mg/dl	230	10.44	2.0	0.3	137.0	0.35	2.0	1.65	31.14
Ilość leków	229	0.69	0.0	0.0	6.0	0.0	1.0	1.0	1.11

W celu oceny czy osoby , zmarłe w ciągu miesiąca miały inne wartości parametrów klinicznych i biochemicznych od chorych, którzy przeżyli dłużej niż 1 miesiąc zastosowano

test Spearmana, z powodu nieliniowego rozkładu wartości. 1-zmarł w ciągu miesiąca, 2-przeżył.

Tabela 7. Porównanie wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych pacjentów, którzy zmarli w ciągu miesiąca z parametrami tych, którzy przeżyli cały okres obserwacji.

Parametr kliniczny lub laboratoryjny	N ważnych	R Spearman	T(N-2)	p
Stosowanie leków przeciwkrzepliwych	640	0.184771	4.74884	0.000003
Współwystępowanie nadciśnienia tętniczego 1. ma NT, 2 nie ma NT	640	- 0.152059	-3.88600	0.0000113
BMI kg/m ²	640	0.214963	5.55966	<0.000001
RR syst. mmHg	640	0.237373	6.17213	<0.000001
RR diast. mmHg	640	0.24317	6.30861	<0.000001
Wiek lata	640	-0.301981	-8.12688	<0.000001
Płeć M-K	640	0.106524	2.70605	0.006991
Poziom cholesterolu mg/dl	634	0.281065	7.36268	<0.000001
Poziom kreatyniny mg/dl	640	-.0285082	-7.51254	<0.000001
Poziom hemoglobiny g/l	640	0.147806	3.77492	0.000175
Poziom sodu mmol/l	640	0.120205	3.40281	0.003707
Poziom potasu mmol/l	640	-0.114560	-2.91281	0.001821
Proteinuria mg/dl	639	0.05150	1.301721	0.193486

Współwystępowanie nadciśnienia tętniczego, co bardzo zaskakujące poprawiało rokowanie, chorzy, którzy przeżyli 1 miesiąc, mieli przy przyjęciu wyższe ciśnienie skurczowe i rozkurczowe. Chorzy, którzy zmarli byli starsi, częściej umierali mężczyźni, chorzy ci mieli niższy poziom cholesterolu, niższy poziom hemoglobiny, sodu, wyższy poziom potasu i kreatyniny, częściej stosowali leki przeciwkrzepliwie.

W celu porównania średnich wartości wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych chorych zmarłych w ciągu miesiąca ze średnimi wartościami parametrów osób, które przeżyły miesiąc skonstruowano poniższe zestawienie.

Tabela 8. Porównanie średnich wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych pacjentów, którzy przeżyli 1 miesiąc do średnich wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych chorych zmarłych w ciągu miesiąca.

Wybrany parametr kliniczny lub laboratoryjny	Przeżyli 1 miesiąc N=406	Odch. stand.	Zmarli w ciągu miesiąca N=234	Odch. stand.	p
RR syst. mmHg	129.7	21.7	116.4	28.7	<0.000001
RR diast mmHg	77.3	12.2	69.0	17.2	<0.000001
Wiek lata	63.2	13.7	71.4	11.5	<0.000001
Cholesterol mg/dl	161.4	47.5	135.6	44.8	<0.000001
Kreatynina mg/dl	1.8	2.4	2.7	3.0	0.000064
Hemoglobina g/l	11.0	2.7	10.1	2.6	0.000119
Sód mmol/l	138.3	4.5	136.8	6.6	0.000838
Potas mmol/l	4.3	0.7	4.6	1	0.000167

Chorzy, którzy zmarli w ciągu miesiąca byli starsi, mieli niższe ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, niższy poziom cholesterolu, hemoglobiny i sodu, wyższy poziom kreatyniny i potasu.

Do końca pierwszego półrocza obserwacji zmarło 328 osób w tym 197 mężczyzn i 131 kobiet. 51% spośród chorych o znanym losie nie przeżyło 6 miesięcy. Poniżej zestawiono wybrane parametry kliniczne i biochemiczne pacjentów zmarłych w ciągu 6 miesięcy od pierwszej hospitalizacji.

Tabela 9. Dane kliniczne chorych zmarłych w ciągu 6 miesięcy

	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny kwartyl	Górny kwartyl	Kwartyl rozstęp	Odch. stand
BMI kg/m ²	328	24.61	24.47	14.20	45.14	22.12	26.49	4.37	4.43
RR syst mmHg	328	119	120	0.0	215	100.0	135.0	35.0	26.89
RR diast mmHg	328	71	70	0.	130	60.0	80	20	16.1
Wiek lata	328	70.2	72.0	28.0	95.0	63.0	80.0	17.0	11.9
Cholesterol mg/dl	322	139	134	52	349	110	162	52	45.7
Kreatynina mg/dl	328	2.59	1.50	0.48	23.47	0.97	2.7	1.74	2.93
Hemoglobina g/dl	328	10.0	9.8	4.0	16.6	8.1	12.0	3.9	2.59
Sód mmol/l	328	137	137	109	157	134	141	6.6	5.91
Potas mmol/dl	328	4.5	4.3	2.1	8.6	3.9	5.0	1.1	0.95
Proteinuria mg/dl	328	8.92	2.0	0.26	137.0	0.35	2.0	1.65	28.69
Ilość leków	327	0.7	0.0	0.0	6.0	0.0	1.0	1.0	1.19

W celu oceny, czy wybrane parametry kliniczne i laboratoryjne pacjentów, zmarłych w ciągu pół roku różnią się istotnie od parametrów osób, które przeżyły ten okres zastosowano ponownie test korelacji rang Spearmana. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Porównanie wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych pacjentów, którzy zmarli w ciągu 6 miesięcy z parametrami pozostałych chorych, których los jest znany.

Parametr kliniczny lub laboratoryjny	N ważnych	R Spearman	T(N-2)	p
Stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych	640	0.195093	5.02434	0.000001
Współwystępowanie nadciśnienia tętniczego	640	-0.183570	-4.71690	0.000003
Index masy ciała BMI kg/m ²	640	0.231917	6.02209	<0.000001
RR syst. mmHg	640	0.218451	5.65434	<0.000001
RR diast. mmHg	640	0.198225	5.10827	<0.000001
Wiek lata	640	-0.305133	-8.09321	<0.000001
Płeć M-K	640	0.120236	3.05920	0.002312
Poziom cholesterolu mg/dl	634	0.290291	7.62619	<0.000001
Poziom kreatyniny w mg/dl	640	-.324759	-8.67309	<0.000001
Poziom hemoglobiny g/l	640	0.273160	7.17244	<0.000001
Poziom sodu mmol/l	640	0.186554	4.79631	0.00002
Poziom potasu mmol/l	640	-0.110926	-2.81925	0.004963
Proteinuria mg/dl	639	0.067529	1.70825	0.088077

Nadciśnienie tętnicze występowało częściej w grupie osób, które przeżyły pół roku. Badani, którzy przeżyli mieli wyższe wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego przy przyjęciu do szpitala. Chorzy, którzy zmarli w ciągu pół roku mieli wyższy poziom kreatyniny i potasu, mieli niższy poziom hemoglobiny, cholesterolu i sodu, częściej byli to mężczyźni, osoby starsze, przyjmujący leki przeciwkrzepliwe.

W celu porównania różnic pomiędzy średnimi wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych chorych zmarłych w ciągu pół roku ze średnimi parametrów chorych, którzy ten okres przeżyli skonstruowano poniższe zestawienie.

Tabela 11. Porównanie średnich wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych pomiędzy chorymi którzy przeżyli 6 miesięcy i chorymi którzy zmarli w ciągu 6 miesięcy.

Wybrany parametr kliniczny lub laboratoryjny	Średnia wartość parametru pacjentów przeżywających 6 miesięcy N=312	Odch. stand.	Średnia wartość parametru pacjentów zmarłych do 6 miesięcy N=328	Odch. stand.	p
RR syst. mmHg	131	22	119	27	<0.000001
RR diast. mmHg	78	13.7	70	11.9	<0.000001
Wiek lata	61.7	13.7	70.4	11.9	<0.000001
Cholesterol mg/dl	166.3	46.1	138.3	46.1	<0.000001
Kreatynina mg/dl	1.7	2.2	2.6	2.9	<0.000001
Hemoglobina g/dl	11.4	2.7	10.0	2.6	<0.0000001
Sód mmol/l	138.6	4.6	136.9	5.9	0.00005
Potas mmol/l	4.3	0.6	4.5	1.0	0.0002

Pacjenci zmarli w ciągu pół roku obserwacji byli starsi od tych, którzy przeżyli, mieli niższe ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, mieli niższy poziom hemoglobiny, cholesterolu i sodu a wyższy poziom kreatyniny i potasu od pozostałych przy życiu chorych. Sytuacja była taka jak w grupie chorych zmarłych w ciągu miesiąca w stosunku do pozostałych pacjentów.

W poniższej tabeli zestawiono wybrane parametry kliniczne i laboratoryjne chorych zmarłych w ciągu roku.

Tabela 12 Parametry kliniczne i laboratoryjne pacjentów zmarłych w ciągu pierwszego roku

	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl	Górny kwartyl	Rozstęp	Odchylenie standardowe
BMI kg/m ²	365	24.87	24.49	14.2	51.30	22.09	26.80	4.71	4.99
RR syst mmHg	365	121	120	0	215	100.0	130.0	35.0	26.71
RR diast mmHg	365	72	70	0.0	130	60.0	80.0	20.0	15.86
Wiek lata	365	69.7	71.0	24.0	95.0	62.00	79.00	17.00	12.24
Cholesterol mg/dl	359	139	134	52	349	110	161	51	44
Kreatynina mg/dl	365	2.58	1.49	0.43	23.47	0.94	2.81	1.87	2.93
Hemoglobina g/dL	365	9.93	9.8	4.0	16.6	8.1	11.9	3.8	2.59
Sód mmol/l	365	137.0	137.0	109.3	156.9	134.2	140.4	6.2	5.8
Potas mmol/l	365	4.5	4.3	2.1	8.6	3.9	5.0	1.1	0.94
Proteinuria mg/dl	365	8.8	2.0	0.26	137.0	0.35	2.0	1.65	28.38
Ilość leków	364	0.78	0.0	0.0	6.0	0.0	1.5	1.5	1.18

Poniżej porównano wybrane parametry kliniczne chorych zmarłych w ciągu roku z parametrami pozostałych pacjentów. Ponownie wykorzystano do obliczeń korelację rang Spearmana.

Tabela 13. Porównanie wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych pacjentów, którzy zmarli w ciągu roku z parametrami pozostałych pacjentów, których los jest znany.

Parametr kliniczny lub biochemiczny	N ważnych	R Spearman	T(N-2)	p
Stosowanie leków przeciwkrzepliwych.	640	0.196306	5.05681	0.000001
Index masy ciała BMI kg/m ²	640	0.231481	6.01014	<0.000001
Współwystępowanie nadciśnienia tętniczego.	640	-0.152162	-3.88870	0.000111
RR syst. mmHg	640	0.189926	4.88620	0.000001
RR diast. mmHg	640	0.186612	4.79786	0.000002
Wiek lata	640	-0.303532	-8.04645	<0.000001
Płeć	640	0.121022	3.07948	0.002163
Poziom cholesterolu mg/dl	634	0.332268	8.85624	<0.000001
Poziom kreatyniny mg/dl	640	-0.340401	-9.14417	<0.000001
Poziom hemoglobiny g/dl	640	0.331642	8.87935	<0.000001
Poziom sodu mmol/l	640	0.209681	5.41666	<0.000001
Poziom potasu mmol/l	640	-0.95149	-2.41429	0.016046
Preteinuria mg/dl	639	0.062901	1.59069	0.112175

Sytuacja wygląda analogicznie, jak w poprzedniej grupie. Chorzy, którzy zmarli mieli mniejszy index ciała, niższy poziom cholesterolu, nie mieli rozpoznanego nadciśnienia, pomiar ciśnienia przy przyjęciu był niższy, niższy był poziom hemoglobiny i sodu, wyższy zaś poziom kreatyniny i potasu, częściej byli to mężczyźni, częściej stosowali leki przeciwkrzepliwie.

W celu jaśniejszego zobrazowania różnic w wybranych parametrach klinicznych i laboratoryjnych porównano średnie tych parametrów dla chorych przeżywających rok z chorymi zmarłymi do roku. Zestawienie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 14 Porównanie średnich wartości wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych pomiędzy pacjentami, którzy przeżyli rok z pacjentami zmarłymi w ciągu roku obserwacji.

Parametr	Średnia wartość parametru wśród pacjentów, którzy przeżyli rok N= 275	Odchylenie stand.	Średnia wartość parametru wśród pacjentów zmarłych w ciągu roku. N=365	Odchylenie standardowe	Poziom istotności p.
RR syst mmHg	131	26.9	120	26.9	<0.000001
RR diast mmHg	78	15.9	72	15.9	<0.000001
Wiek lata	61.1	12.1	70.0	12.1	<0.000001
Cholesterol mg/dl	170	45.3	138.4	45.3	<0.000001
Kreatynina mg/dl	1.6	2.9	2.6	2.9	0.000004
Hemoglobina g/l	11.7	2.6	10.0	2.6	<0.000001
Sód mmol/l	138.9	5.7	136.9	5.7	0.000005
Potas mmol/l	4.3	4.5	4.5	1.0	0.001

Pacjenci, którzy zmarli w ciągu roku mieli niższe ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, byli starsi, mieli niższy poziom cholesterolu i hemoglobiny oraz sodu, a wyższy poziom kreatyniny i potasu.

Poniżej zestawiono średnie i mediany wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych chorych zmarłych w ciągu miesiąca, 6 miesięcy oraz 12 miesięcy

Tabela 15. Porównanie średnich wartości i median wybranych parametrów pacjentów, którzy zmarli w ciągu 1 miesiąca, 6 miesięcy, 12 miesięcy i powyżej roku

	Zmarli do miesiąca Średnia	Zmarli do miesiąca Mediana	Zmarli do 6 miesięcy	Zmarli do 6 miesięcy Mediana	Zmarli do roku Średnia	Zmarli do roku Mediana	Zmarli powyżej roku Średnia	Zmarli powyżej roku mediana
BMI kg/m ²	24.32	24.26	24.61	24.47	24.87	24.49	26.04	25.41
RR syst mmHg	117	120	119	120	121	120	125	120
RR diast mmHg	69	70	71	70	72	70	72	70
Wiek lata	71.7	73.0	70.2	72.00	69.74	71.00	68.79	70
Cholesterol mg/dl	135	128	139	134	139	134	152	144
Kreatynina mg/dl	2.65	1.58	2.59	1.5	2.58	1.49	2.27	1.21
Hemoglobina g/dl	10.20	9.8	10.0	9.8	9.93	9.8	10.64	10.50
Sód mmol/l	137	137	136	137	137	137	138	137
Potas mmol/l	4.57	4.38	4.52	4.34	4.51	4.32	4.41	4.35
Proteinuria mg/dl	10.44	2.00	8.92	2.00	8.8	2.0	2.05	2.0
Ilość leków	0.69	0.0	0.70	0.0	0.0	0.0	1.12	0.0

Powyższe zestawienie nie wykazuje istotnych różnic wieku, masy ciała, wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego poziomu cholesterolu, kreatyniny, elektrolitów, proteinurii wśród grup pacjentów o różnym przeżyciu.

W celu próby sprawdzenia, czy leczenie nadciśnienia przynosiło korzyść pacjentom w obserwowanej populacji podzielono pacjentów na 4 grupy:

RR₁ –chorzy bez nadciśnienia tętniczego- 319 osób.

RR₂-chorzy z nadciśnieniem tętniczym skutecznie leczonym- 191 pacjentów.

RR₃- chorzy z nadciśnieniem tętniczym nieskutecznie leczonym -112 pacjentów.

RR₄- nadciśnienie rozpoznane przy przyjęciu chorego do szpitala -nowo wykryte- 14 pacjentów

Poniżej przedstawiono wartości wybranych parametrów (mediany) w trzech grupach chorych: bez nadciśnienia tętniczego, z nadciśnieniem skutecznie leczonym i nieskutecznie leczonym, nie uwzględniono chorych z nadciśnieniem tętniczym rozpoznanym w czasie hospitalizacji z powodu zbyt małej jej liczebności.

Tabela 16. Mediany wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych chorych bez nadciśnienia, z nadciśnieniem skutecznie i nieskutecznie leczonym.

	bez nadciśnienia	nadciśnienie leczone skutecznie	nadciśnienie leczone nieskutecznie
Wiek lata	66	70	68
RR syst.mmHg	120	120	160
RR diast.mmHg	70	72	90
BMI kg/m ²	22.00	25.72	26.80
Cholesterol mg/dl	138	149	162
Hemoglobina g/l	10.60	10.60	11.45
Kreatynina mg/dl	1.11	1.25	1.1
Potas mmol/l	4.3	4.31	4.4
Sód mmol/l	138.0	138.1	138.9
Proteinuria mg/dl	2.00	2.00	2.00
Ilość leków	0	2	2

Jak wynikało już z poprzednich wyliczeń chorzy ze współistniejącym nadciśnieniem są na ogół starsi, niż chorzy bez nadciśnienia, mają większy indeks masy ciała i poziom cholesterolu. Większość chorych z opisywanych grup miała wyrównany poziom elektrolitów, mierną niedokrwistość i podobną wartość proteinurii.

Czy grupa bez nadciśnienia tętniczego miała inne parametry, niż pozostali chorzy, których los jest znany. W celu odpowiedzi na to pytanie skonstruowano poniższą tabelę.

Tabela 17. Pacjenci bez nadciśnienia na tle pozostałych chorych, których los był znany

	RR ₁	RR ₁	Pozostali pacjenci	Pozostali pacjenci
	średnia	mediana	średnia	mediana
Wiek lata	64.4	66	70	69
RR syst. mmHg	113	120	137	139
RR diast. mmHg	69	70	80	80
BMI kg/m ²	24.36	24.22	27.7	26.21
Cholesterol mg/dl	147	138	157	150
Hemoglobina g/l	10.49	10.60	10.88	11.1
Kreatynina mg/dl	2.02	1.11	2.27	1.17
Potas mmol/l	4.4	4.3	4.5	4.3
Sód mmol/l	137.5	138.0	138.0	138.3
Proteinuria mg/dl	5.92	2.0	6.47	2.0
Ilość leków	0	0	2	2

Pacjenci bez nadciśnienia byli młodszy, mieli mniejszy index masy ciała i niższy poziom cholesterolu oraz niższy poziom sodu i kreatyniny.

Sprawdzono również, czy parametry pacjentów z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem wyróżniały się na tle pozostałych chorych, to znaczy, tych z dobrze leczonym nadciśnieniem tętniczym oraz bez nadciśnienia tętniczego.

Tabela 18. Pacjenci z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem na tle pozostałych chorych, których los był znany.

	RR ₃	RR ₃	Pozostali pacjenci	Pozostali pacjenci
	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana
Wiek lata	66.83	68	66	68
RR syst. mmHg	162	160	117	120
RR diast. mmHg	90	90	71	70
BMI kg/m ²	28.47	26.80	25.27	24.8
Cholesterol mg/dl	167	163	149	142
Hemoglobina g/l	11.32	11.45	10.55	10.6
Kreatynina mg/dl	2.20	1.10	2.13	1.15
Potas mmo/l	4.4	4.4	4.4	4.3
Sód mmol/l	138.4	138.9	137.6	138.0
Proteinuria mg/dl	6.99	2.0	6.01	2.0
Ilość leków	2.34	2.0	0.72	0

Chorzy z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym byli w podobnym, jak pozostali wieku. Mieli wyższy poziom cholesterolu. Na ogół mieli wyrównany poziom elektrolitów, niewydolność nerek i mierną niedokrwistość.

Nieskutecznie leczeni pacjenci mieli wyższy index masy ciała niż chorzy bez nadciśnienia i dobrze wyrównanym ciśnieniem.

Za pomocą korelacji porządku rang Spearmana starano się ustalić współzależność między współwystępowaniem lub nie choroby nadciśnieniowej, skutecznym i nieskutecznym jej leczeniem a ryzykiem zgonu w poszczególnych okresach czasu.

Tabela 19. Pacjenci, którzy zmarli w ciągu miesiąca bez nadciśnienia tętniczego RR_1 , z nadciśnieniem skutecznie leczonym RR_2 , z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym RR_3 oraz z nadciśnieniem wykrytym przy przyjęciu RR_4 , wobec pozostałych chorych o znanym losie

	N ważnych	R Spearman	t(N-2)	p
Pacjenci bez nadciśnienia tętniczego RR_1	640	0.145629	3.71804	0.000218
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym skutecznie leczonym RR_2	640	-0.047255	-1.19493	0.232558
Pacjenci z nadciśnieniem nieskutecznie leczonym RR_3	640	-0.130678	-3.32931	0.000921
„Nowo wykryte” nadciśnienie tętnicze RR_4	640	0.021567	0.54487	0.586031

Największe ryzyko zgonu w ciągu miesiąca od hospitalizacji w obserwowanej grupie mieli pacjenci chorzy na nowotwory bez współistniejącego nadciśnienia tętniczego. Ryzyko zgonu chorych z nadciśnieniem tętniczym, którzy byli skutecznie leczeni, było takie jak średnie dla całej grupy. Chorzy z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym rokowali lepiej w obserwowanej populacji. Chorych z „nowo wykrytym” nadciśnieniem było mało, nie wykazano istotnej statystycznie korelacji w tej grupie pacjentów.

Dla pacjentów, którzy zmarli do 6 miesięcy współzależności wyglądają następująco

Tabela 20. Pacjenci bez nadciśnienia tętniczego RR₁, z nadciśnieniem tętniczym dobrze wyrównanym RR₂, z nieskutecznie leczonym RR₃ oraz z nadciśnieniem wykrytym przy przyjęciu do szpitala RR₄ zmarli w ciągu 6 miesięcy.

	N ważnych	R Spearman	T(N-2)	p
RR ₁ Pacjenci bez nadciśnienia tętniczego	640	0.165760	4.24561	0.000025
RR ₂ Pacjenci z nadciśnieniem skutecznie leczonym	640	-0.074375	-1.88382	0.060043
RR ₃ Pacjenci z nadciśnieniem nieskutecznie leczonym	640	-0.143149	-3.65338	0.000280
RR ₄ Pacjenci z „nowo wykrytym nadciśnieniem”	640	0.60373	1.52774	0.127074

Podobnie jak w poprzedniej grupie najgorzej rokowali chorzy bez rozpoznania choroby nadciśnieniowej. Ryzyko zgonu chorych z nadciśnieniem tętniczym, którzy byli skutecznie leczeni, było takie jak średnie dla całej grupy. Chorzy z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem (średnio około 160/90 mm Hg) rokowali lepiej. Nie wykazano istotnych zależności dla grupy osób z nadciśnieniem wykrytym w trakcie hospitalizacji.

Należało sprawdzić, jak wygląda sytuacja wśród chorych zmarłych do roku obserwacji.

Tabela 21. Chorzy bez nadciśnienia tętniczego RR₁, ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym RR₂, z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym RR₃, oraz nadciśnieniem wykrytym przy przyjęciu do szpitala RR₄, którzy zmarli w ciągu 12 miesięcy.

	N ważnych	R Spearman	t(N-2)	p
RR ₁ Pacjenci bez nadciśnienia tętniczego	640	0.133019	3.39002	0.000742
RR ₂ Pacjenci ze skutecznie leczonym nadciśnieniem	640	-0.054685	-1.38335	0.167043
RR ₃ Pacjenci nieskutecznie leczeni	640	-0.123560	-3.14505	0.001738
RR ₄ Pacjenci „nowo wykrytym” nadciśnieniem	640	0.065084	1.64744	0.099961

Wśród chorych zmarłych w obserwowanej populacji w ciągu roku najlepiej rokowali chorzy z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym, wśród których najczęściej występowało ciśnienie przy przyjęciu 160/90 mm Hg. Ryzyko zgonu chorych z nadciśnieniem tętniczym, którzy byli skutecznie leczeni, było takie jak średnie dla całej grupy. Również w tej grupie wykazano wzrost ryzyka zgonu w przypadku chorych bez nadciśnienia współistniejącego z chorobą nowotworową.

Wśród pacjentów zmarłych w ciągu powyżej 12 miesięcy zależności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Chorzy, z, którzy zmarli powyżej 12 miesięcy bez nadciśnienia RR_1 , z nadciśnieniem skutecznie leczonym RR_2 , z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym RR_3 oraz z nadciśnieniem tętniczym wykrytym przy przyjęciu do szpitala RR_4 .

	N ważnych	R Spearman	t(N-2)	p
RR_1 Pacjenci bez nadciśnienia tętniczego	267	0.042717	0.69602	0.487024
RR_2 Pacjenci ze skutecznie leczonym nadciśnieniem	267	0.004151	0.06758	0.946175
RR_3 Pacjenci nieskutecznie leczeni	267	-0.070048	-1.14310	0.254028
Pacjenci z „nowo wykrytym” nadciśnieniem tętniczym RR_4	267	0.031179	0.50780	0.612014

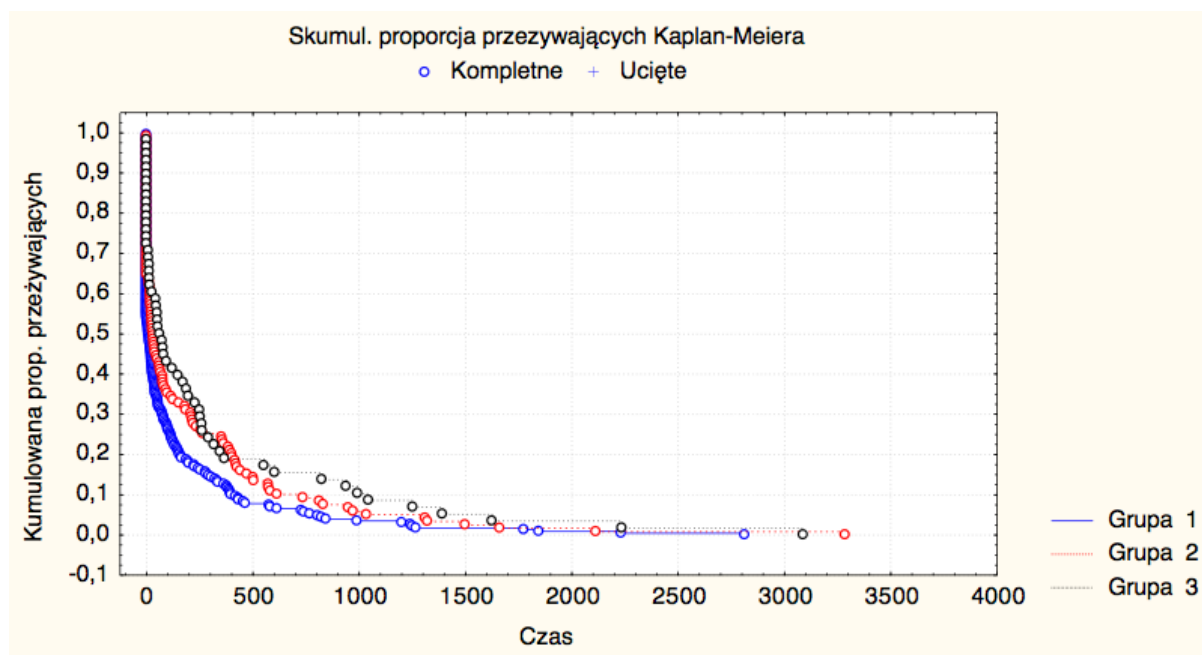
Korelacje wśród pacjentów zmarłych w czasie dłuższym niż rok nie były w opisywanej grupie pacjentów istotne statystycznie.

Przeprowadzono również analizę zależności dla wszystkich zmarłych pacjentów.

Tabela 23. Chorzy bez nadciśnienia tętniczego RR₁, z nadciśnieniem tętniczym skutecznie leczonym RR₂, z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym RR₃, z nadciśnieniem tętniczym wykrytym przy przyjęciu do szpitala RR₄, którzy zmarli niezależnie od czasu obserwacji

	N ważnych	R Spaerman	t(N-1)	Poziom p
RR ₁ Pacjenci bez nadciśnienia tętniczego	640	0.133420	3.40041	0.0000715
RR ₂ Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym skutecznie leczeni	640	-.049408	-1.24951	0.211936
RR ₃ Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym nieskutecznie leczeni	640	-0.133855	-3,41170	0.000686
RR ₄ Pacjenci z „nowo wykrytym” nadciśnieniem tętniczym	640	0.061144	1.54732	0.122281

Ryzyko zgonu w całej obserwacji było najmniejsze w grupie chorych z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem(najczęściej mierzono przy przyjęciu do szpitala w tej grupie chorych ciśnienie 160/90 mmHg), nieco większe w grupie chorych z nadciśnieniem skutecznie leczonych, a największe w grupie pacjentów bez nadciśnienia tętniczego.



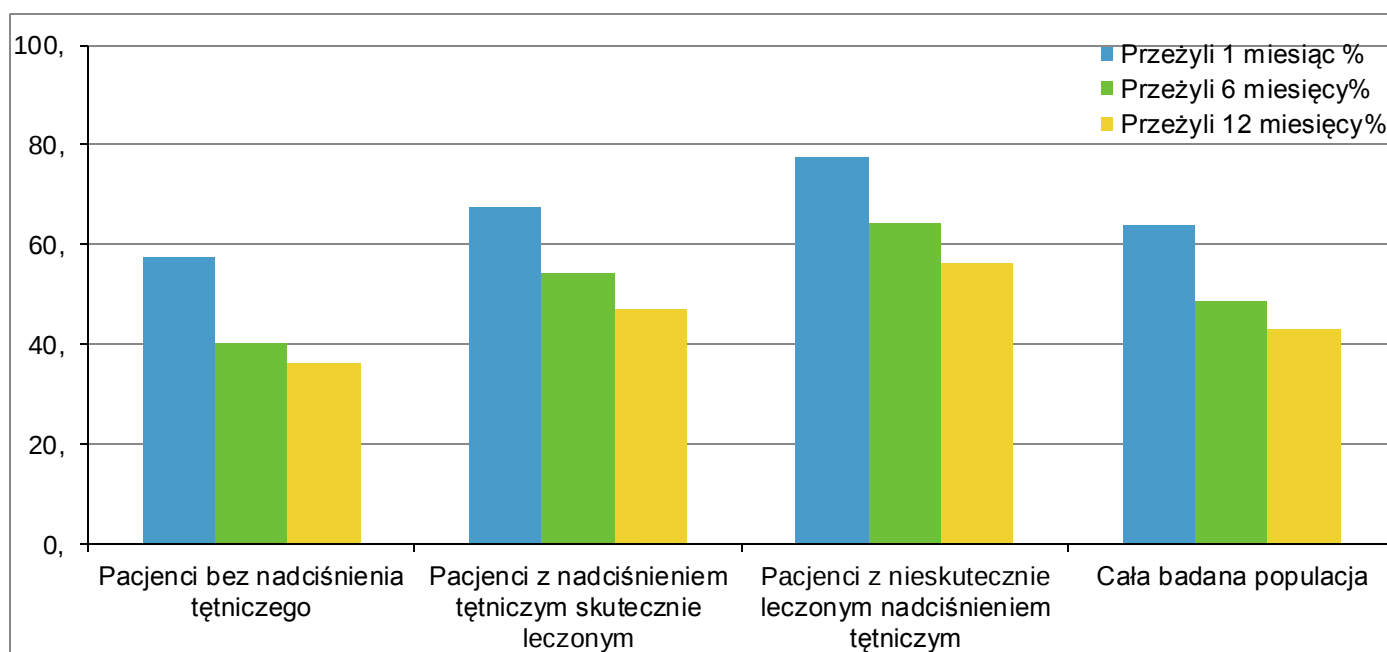
Rysunek 4. Skumulowana proporcja przeżywających w trzech badanych podgrupach pacjentów: RR_1 bez nadciśnienia tętniczego, RR_2 z nadciśnieniem skutecznie leczonym, RR_3 z nadciśnieniem nieskutecznie leczonym-krzywa Kaplana Meiera.

Powyżej przedstawiono przeżywalność chorych w poszczególnych grupach: na niebiesko zaznaczono chorych bez nadciśnienia tętniczego- RR_1 - Grupa1. Kolorem czerwonym oznaczono chorych, u których współistniała choroba nowotworowa i nadciśnienie tętnicze, przy czym nadciśnienie leczone było skutecznie- RR_2 -Grupa2. Chorych z chorobą nowotworową ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym leczonym nieskutecznie oznaczono kolorem czarnym- RR_3 -Grupa 3.

Najgorzej rokowali pacjenci bez nadciśnienia tętniczego, a najlepiej z ciśnieniem nieskutecznie leczonym(najczęściej mierzone 160/90 mmHg).

Tabela 24 Przeżywalność pacjentów bez nadciśnienia tętniczego, ze skutecznie leczonym i nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym

	Wszyscy pacjenci	Bez nadciśnienia	Nadciśnienie leczone skutecznie	Nadciśnienie leczone nieskutecznie
1 dzień hospitalizacji (n%)	640 = 100%	319 =100%	191= 100%	112 =100%
Przeżyli 1 miesiąc (n%)	410= 64,1%	Przeżyło 182=57,05%	Przeżyło 129=67,54%	Przeżyło 87=77,68
Przeżyli 6 miesięcy n/%	312= 48,8%	Przeżyło 129=40,44%	Przeżyło 104=54,45%	Przeżyło 72=64,29%
Przeżyli 12 miesięcy n/%	275=43,0%	Przeżyło 116=36,36%	Przeżyło 90=47,12%	Przeżyło 63=56,25%



Rysunek 5. Przeżywalność w % chorych bez nadciśnienia tętniczego, z nadciśnieniem skutecznie i nieskutecznie leczonym oraz całej populacji w ciągu 1, 6 i 12 miesięcy.

W celu zobrazowania przeżywalności w poszczególnych badanych okresach czasu 1, 6 i 12 miesięcy chorych bez nadciśnienia tętniczego, chorych z nadciśnieniem skutecznie i nieskutecznie leczonym przedstawiono powyższy wykres, który potwierdza zaskakujący wynik-chorzy z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem przeżywają dłużej niż chorzy bez nadciśnienia tętniczego.

Na podstawie analizy rozkładu ciśnienia tętniczego pacjentów podzielono na 3 grupy. Do grupy pierwszej zaliczono pacjentów z ciśnieniem tętniczym skurczowym do 100 mmHg lub z ciśnieniem rozkurczowym do 60 mmHg- takich pacjentów było 162 (10 percentyl). Pośrednie wartości ciśnienia tętniczego(11-89 percentyl) miało 343 pacjentów. Najwyższe wartości ciśnienia (od 160 mm Hg lub 90 mm Hg) miało 135 pacjentów (90percentyl). Porównano śmiertelność w okresie 1,6 i 12 miesięcy (tabele nr 25, 26, 27; rycina 5).

Tabela nr 25. Śmiertelność 1-miesięczna wśród pacjentów w zależności od wartości ciśnienia zmierzonego w dniu przyjęcia do szpitala w grupach rozkładu per centylowego: dolne 10% do 100/60 mmHg, środkowy zakres 11-89%; 101-159/61-89 mmHg i 90% od 160/90mmHg. (Różnice istotne w teście χ^2 R Spearmana $p < 0.01$ między 10% a pozostałymi chorymi)

RR mm Hg	$\leq 100/60$	101-159/61-89	$\geq 160/90$	N
Przeżyli	62=38,3%	244=71,4%	100=74,1%	406
Zmarli	100=61,7	99=28,9%	35=25,9%	234
Razem	162	343	135	640

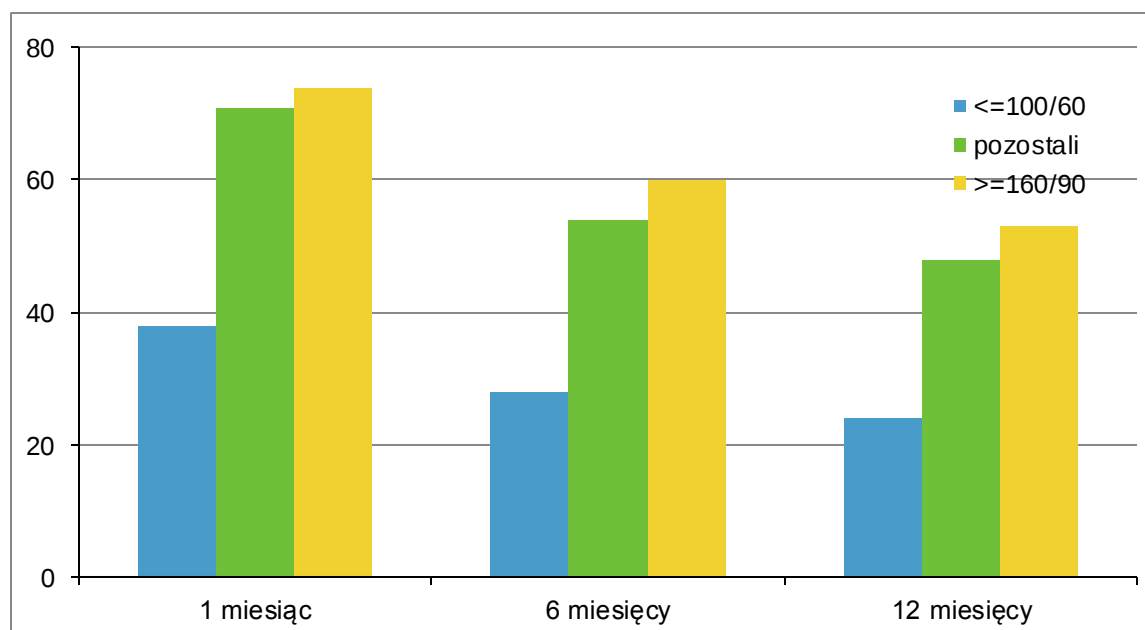
Tabela nr 26. Śmiertelność 6-miesięczna wśród pacjentów w zależności od ciśnienia tętniczego zmierzonego w dniu przyjęcia do szpitala w grupach rozkładu per centylowego. Dolne 10% do 100/60. 11-89%; 101-159/61-89 i 90% od 160/90. Różnice istotne w teście χ^2 i R Spearmana $p < 0.01$ między 10% a pozostałymi chorymi.

RR mmHg	$\leq 100/60$	101-159/61-89	$\geq 160/90$	N
Przeżyli	45=27,8%	186=54,2%	81=60%	312
Zmarli	117=72,2%	157=45,6%	54=40%	328
Razem	162	343	135	640

Tabela nr 27. Śmiertelność 12-miesięczna wśród pacjentów w zależności od ciśnienia zmierzonego w dniu przyjęcia do szpitala w grupach rozkładu per centylowego dolne 10%-do 100/60 mmHg, 11-89%; 101-159/61-89 mmHg i 90 % od 160/90 mmHg. (Różnice istotne w teście χ^2 i R Spearmana $p < 0.01$ między 10% a pozostałymi chorymi)

	$\leq 100/60$	101-159/61-89	$\geq 160/90$	N
Przeżyli	38=23,5%	165=48,1%	72=53,3%	275
Zmarli	124=76,5%	178=51,9%	63=46,7%	365
Razem	162	343	135	640

RR	$\leq 100/60$	101-159/61-89	$\geq 160/90$
1 miesiąc	38%	71%	74%
6 miesięcy	28%	54%	60%
12 miesięcy	24%	48%	53%



Rysunek 6. Przeżywalność pacjentów w zależności od ciśnienia tętniczego w dniu przyjęcia z uwzględnieniem 10 i 90 percentyla (różnice istotne w teście χ^2 i R Spearmana $p < 0.01$ między 10% a pozostałymi).

Powyższe tabele(25, 26, 27) i wykres(rysunki nr 5 i 6) potwierdzają zaskakujący wniosek, który wynikał już z poprzednich analiz. Pacjenci z niskimi wartościami ciśnienia tętniczego (w tych wyliczeniach do 100/60 mm Hg przy przyjęciu do szpitala) rokują zdecydowanie najgorzej. W każdym z analizowanych podziałów czasowych umierają około dwukrotnie częściej od pozostałych ($p<0.01$).

5. Dyskusja

W badanej przeze mnie populacji nadciśnienie tętnicze występowało częściej niż w populacji ogólnej, bo niemal u połowy pacjentów. Dla porównania wg badania Natpol plus, wśród dorosłych Polaków częstość występowania nadciśnienia wynosiła 34%⁷¹. Badanie to uwzględnia chorych dorosłych, także po 80 roku życia (zakres wieku 18-94). W „Zaleceniach ESH/ESC 2013 dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym” w rozdziale Aspekty Epidemiologiczne zwrócono uwagę na trudności z uzyskaniem danych o zapadalności na nadciśnienie. W epidemiologii wykorzystuje się nawet tzw. zastępcze wskaźniki występowania nadciśnienia np.: umieralność z powodu udaru mózgu. Ogółem występowanie nadciśnienia określono na 30-45%⁶⁶, przy czym zapadalność zwiększa się z wiekiem.

Większa, niż w populacji ogólnej częstość występowania nadciśnienia w badanej przeze mnie grupie może wynikać ze wspólnych dla chorób nowotworowych i nadciśnienia czynników ryzyka, prawdopodobnie w większym stopniu niż ze sposobu leczenia nowotworów, czy naturalnego przebiegu choroby nowotworowej. Grupa chorych na nowotwory jest bardzo niejednorodna, pacjenci z rakiem nerki inaczej chorują niż osoby z nowotworami układu dokrewnego, a jeszcze inaczej chorują pacjenci z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego. Choroba nowotworowa często trwa latami i można oczekiwać, istotnych różnic w postępowaniu w początkowym okresie, w trakcie diagnostyki i w okresie terminalnym. Sytuację komplikuje obecność innych schorzeń przewlekłych. Do tego dołączają różnice pomiędzy grupami wiekowymi. Nadal najsłabiej przebadana jest grupa pacjentów w wieku podeszłym, z wielu obserwacji wynika, że chorują inaczej i inaczej powinni być leczeni⁶⁶. W analizowanej przeze mnie grupie chorych śmiertelność jednoroczna była bardzo wysoka, można, zatem przypuszczać, że w innych grupach chorych onkologicznych, w mniej zaawansowanych stadiach choroby zaobserwowano by korzyści z leczenia nadciśnienia.

Współcześnie znane są czynniki wspólne czynnikowi ryzyka zachowania na nowotwory i nadciśnienie tętnicze: palenie papierosów, dieta, alkohol, otyłość, brak aktywności fizycznej oraz czynniki genetyczne³¹.

U chorych otyłych tkanka tłuszczowa produkuje liczne czynniki para- i endokryne: leptinę, resystynę, adiponektynę, cytokiny: Interleukina 6, TNF alfa, wpływają one na endotelium i powodują zależne od otyłości nadciśnienie. Dysfunkcja endotelium powoduje głównie wzrost ciśnienia skurczowego. Związki te aktywują również układ renina-angiotensyna-aldosteron i w tym mechanizmie rozwój choroby nadciśnieniowej³⁰. Otyłość i narażenie na palenie także bierne tytoniu już w młodości skutkuje wzrostem ciśnienia tętniczego i wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego w wieku dorosłym²⁵.

Niedobór witaminy D jest związany z czynnikami ryzyka nadciśnienia, opornością na insulinę, otyłością i dyslipidemią⁶³. Otyłość i insulinooporność są czynnikiem predysponującym do rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Otyłość, insulinooporność, palenie tytoniu i unikanie wysiłku fizycznego sprzyja wystąpieniu choroby nowotworowej. Prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwór wzrasta tak jak ryzyko wystąpienia nadciśnienia wraz z wiekiem.

Nadciśnienie, otyłość i palenie papierosów predysponuje do zachorowania na raka nerki⁵⁹. Ryzyko zachorowania na raka nerki wzrasta o 4% na każdy wzrost BMI o 1 kg/m², zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet⁶⁹.

Nadwaga i otyłość zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania na raka jajnika i pogarsza rokowanie w tej chorobie, prawdopodobnie także z innych niż choroba nowotworowa przyczyn⁵⁰. Ryzyko zachorowania na raka sutka u kobiet wzrasta z wiekiem, wagą, paleniem tytoniu. Skuteczność leczenia jest lepsza u kobiet, które zredukowały masę ciała.

Nowotwory o nieznanym punkcie wyjścia częściej występują u osób palących starszych, otyłych, z niższym wykształceniem i spożywających alkohol. Przy czym największe zagrożenie stanowi palenie tytoniu²⁸.

Osoby z nadwagą i otyłością mają również większe ryzyko zachorowania na raka wątroby. Istnieje związek stłuszczenia wątroby z uruchomieniem mechanizmów molekularnych powodujących przewlekły stan zapalny, co przyspiesza rozwój raka wątrobowokomórkowego³².

Mężczyźni z nadwagą i otyłością częściej chorują na raka gruczołu krokowego⁸.

Dostępne badania przeglądowe i metaanalizy potwierdzają, że występowanie zespołu metabolicznego zwiększa znacznie ryzyko rozwoju choroby nowotworowej.

Pacjent z nadciśnieniem tętniczym zgodnie z zaleceniami ESH/ESC 2013 dotyczącymi postępowania w nadciśnieniu tętniczym ⁶⁷ powinien mieć ocenione 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe. Opracowano na podstawie badań kohortowych model Systematic Coronary Risk Evaluation SCORE, skalę, która pozwala na oszacowanie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat. Oprócz wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego uwzględniono w niej czynniki ryzyka (płeć, wiek, palenie tytoniu, zaburzenia gospodarki tłuszczowej i węglowodanowej, otyłość, przedwczesne epizody sercowo naczyniowe w wywiadach rodzinnych), bezobjawowe powikłania narządowe (ciśnienie tętna, roku życia, elektro- i echokardiograficzne cechy przerostu lewej komory, pogrubienie ściany tętnicy szyjnej, mikroalbuminuria i inne) obecność cukrzycy oraz jawną chorobę sercowo-naczyniowego lub przewlekłą chorobę nerek. **Nie ma zaleceń specyficznych dla chorych z chorobą nowotworową.** Być może wynika to z faktu, że zalecenia opracowano na podstawie badań, w których na ogół nie uczestniczyli chorzy z rozpoznanymi nowotworami.

Dla celów przedstawianej analizy za pacjentów z nadciśnieniem tętniczym uznałam chorych leczonych wcześniej, przed hospitalizacją hipotensyjnie, lub mającymi takie rozpoznanie w kartach informacyjnych z wcześniejszych hospitalizacji także wtedy, kiedy nie stosowali leków hipotensyjnych.

Do analizy użyłam pierwszego pomiaru ciśnienia tętniczego, jakiego dokonano przy badaniu pacjenta podczas przyjęcia do oddziału. Pacjenci z chorobą nowotworową i nadciśnieniową mieli ciśnienie średnio skurczowe 137-mm Hg i rozkurczowe średnio 80 mm Hg. Można, więc założyć, że byli w większości leczeni zgodnie z zaleceniami ESH/ESC z 2013 roku, wg. których wartością docelową jest poniżej 140/90 mm Hg⁶⁷. Wiele pacjentów, spełniałoby także dalej idące zalecenia dla pacjentów szczególnie zagrożonych powikłaniami nadciśnienia jak chorzy z chorobami sercowo-naczyniowymi czy przewlekłą chorobą nerek. Ostrożniej traktowani są pacjenci powyżej 80 r. życia, u których zaleca się obniżenie skurczowego ciśnienia poniżej 150 mm Hg. Pozostaje otwartym pytanie, czy pacjenci z badanej populacji nie byli nadmiernie leczeni, może z tym związany jest zaskakujący wynik: najlepiej rokowali pacjenci z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym a najgorzej, ci, którzy nie chorowali na nadciśnienie. Według hipotezy krzywej J istnieją wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, poniżej których ryzyko śmierci wzrasta.^{41,67}

Dlatego warto zwrócić uwagę, że w obserwowanej przez mnie grupie 640 chorych, których los był znany, było 162 chorych z ciśnieniem skurczowym do 100 mmHg lub rozkurczowym do 60 mmHg i chorzy ci znacząco gorzej rokowali, umierali w poszczególnych okresach czasu (miesiąc, pół roku i rok) około 2 razy częściej niż pozostali.

BMI w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym wynosiło ponad 27 kg/m² i było istotnie wyższe niż u chorych bez nadciśnienia o ponad 3 kg/m². Wynikać to może z faktu, że tkanka tłuszczowa poza gromadzeniem energii produkuje hormony, cytokiny chemokiny, czynniki wzrostowe i białka dopełniacza – adypokiny⁷¹. Okołonaczyniowa tkanka tłuszczowa (tkanka tłuszczowa na zewnątrz naczyń o średnicy powyżej 0.1 mm) produkuje czynnik rozkurczowy pochodzenia przydankowo - tłuszczowego ADRF. U ludzi otyłych zaburzeniu ulega produkcja ADRF i zwiększa się opór obwodowy prowadząc do nadciśnienia. W okołonaczyniowej tkance tłuszczowej powstają również substancje pobudzające układ RAA i doprowadzające do wzrostu poziomu aldosteronu. Powstają tam również mediatory stanu zapalnego: czynnik martwicy nowotworów TNF alfa, interleukiny 1., 6., 8. i inne.

U chorych z większym BMI większa jest także insulinooporność, a więc i najczęściej hiperinsulinizm. W warunkach fizjologicznych insulina działa naczyniorozszerzająco poprzez tlenek azotu, w otyłości w komórkach śródbłonna naczyń nerek i mięśniach szkieletowych zwiększa się ilość wolnych rodników tlenowych, które inaktywują tlenek azotu i zmniejszają ekspresję jego receptorów. W patogenezie nadciśnienia tętniczego zależnego od insulinooporności istotną rolę odgrywa aktywacja kinazy MAP - doprowadza to do hipertrofii i skurczu mięśni gładkich naczyń i rozwoju nadciśnienia. Poza tym w otyłości wzrasta aktywność układu współczulnego, zwiększona jest retencja sodu przez nerki, co również prowadzi do rozwoju choroby nadciśnieniowej. Pomędzy chorymi na nowotwory z grupy młodszej i starszych powyżej 65 roku życia w badanej populacji nie stwierdzono różnic w wartości BMI. W badanej populacji lepiej rokowali chorzy z wyższym BMI, wśród chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym na ogół dochodzi do wyniszczenia.

Badania populacyjne prowadzone w Krakowie potwierdzają rolę otyłości w patogenezie nadciśnienia, zwracając uwagę na silniejszy związek otyłości z nadciśnieniem wśród kobiet²².

Poziom cholesterolu w badanej populacji chorych z nowotworem wynosił 153 mg/dl. W grupie pacjentów z nadciśnieniem wynosił 158 mg/dl, a w grupie bez nadciśnienia był niższy - 148 mg/dl. U osób młodszych, do 65 roku poziom cholesterol był wyższy (średnia 160 mg/dl, a u starszych 147 mg/dl).

Chorzy z chorobą nowotworową mają często niski poziom cholesterolu. Próbowano oceniać wartości poziomu cholesterolu jako czynnika rokowniczego w chorobie nowotworowej. Wykazano między innymi, że przedoperacyjny poziom cholesterolu jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z rakiem nerki. Niższy poziom koreluje z gorszym rokowaniem¹².

Chińscy badacze z kolei proponują uznać poziom HDL - cholesterolu za czynnik rokowniczy w raku niedrobnokomórkowym płuc. Niższy poziom w okresie przedoperacyjnym koreluje z gorszym rokowaniem⁹.

W literaturze przedstawiane są również obserwacje o mniejszym ryzyku zachorowania na nowotwór przez osoby leczone statynami. Retrospektywne badanie populacji duńskiej z lat 1995-2007 obejmujące 295925 osób wykazało mniejszą śmiertelność w grupie pacjentów leczonych regularnie statynami⁴⁵.

W badaniu posłużyłam się poziomem cholesterolu całkowitego, co nie daje dokładnej informacji o stanie gospodarki tłuszczowej. Powinno oznaczać się frakcje cholesterolu HDL, LDL oraz trójglicerydy. Obserwacje jednak sięgają roku 2002, kiedy pomiary lipidogramu nie były u nas rutynowo wykonywane. Za górną granicę prawidłowego poziomu cholesterolu całkowitego uznaje się najczęściej 190 mg/dl⁷¹. Zalecony dla chorych z nadciśnieniem tętniczym poziom cholesterolu to 175 mg/dl⁷¹- u większości pacjentów z badanej populacji hipercholesterolemia nie stanowiła problemu. Dodać jednak należy, że niezbędne do oceny zaburzeń lipidowych według zaleceń hipertensjologicznych jest oznaczanie frakcji LDL i HDL cholesterol oraz poziomu trójglicerydów⁷¹. Chorzy z niskim poziomem cholesterolu rokowali gorzej.

Prawidłowy poziom kreatyniny to 0,6-1,3 mg/dl u mężczyzn i 0,6 – 1,2 mg/dl u kobiet⁷¹. Średni poziom kreatyniny w badanej populacji był wyższy i wynosił 2,26 mg/dl u chorych z nadciśnieniem tętniczym i 2,06 mg/dl u chorych bez nadciśnienia tętniczego. Może to wynikać z faktu, że hospitalizujemy chorych w dość ciężkich stanach oraz tego, że mamy możliwość wykonywania dializ, co powoduje większą ilość hospitalizowanych z niewydolnością nerek. Z wiekiem funkcja nerek często się pogarsza¹⁴. Średnie stężenie kreatyniny było wyższe u osób w wieku podeszłym niż u młodszych. Wyższe też były poziomy proteinurii.

Poziomy potasu w surowicy krwi nie różniły się w obu badanych grupach. Chorzy z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia tętniczego mieli średnio 4,4 mmol/l. Można

przypuścić, że poziom potasu jest często kontrolowany i szybko wdrażane jest leczenie w przypadku nieprawidłowego poziomu tego elektrolitu.

Większość pacjentów miała niedokrwistość. Średnie stężenie hemoglobiny wynosiło 10,56 g/dl i było istotnie wyższe w grupie chorych z nadciśnieniem 10,82 g/dl niż u chorych na nowotwory bez nadciśnienia 10,30 g/dl. Różnica wynosiła 0,52 g/dl i była znamienna statystycznie. Przyczyna nie jest znana. Często w obu grupach byli chorzy z przewlekłą chorobą nerek. Chorzy mieli niedokrwistość z utraty krwi, często była to niedokrwistość wtórna do choroby przewlekłej, jaką jest choroba nowotworowa.

Średnie stężenie sodu w surowicy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym było nieznacznie, ale istotnie wyższe (138,2 mmol/l) niż u chorych bez nadciśnienia (137,5 mmol/l).

Nie wynikało to prawdopodobnie z diety niskosodowej, która choć jest zalecana, co najmniej od roku 1904⁷¹, to dość rzadko skutecznie stosowana wśród chorych na nadciśnienie. Badanie DASH dowiodło, że obniżenie dobowego spożycia soli ze 150 mmol do 50 mmol powoduje przeciętną redukcję ciśnienia tętniczego 6,7/3,5 mmHg⁵⁷.

Doniesienie²⁹ z Iranu sugeruje, że pacjenci zwłaszcza z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym korzystają z wiedzy na temat zdrowej diety i ograniczenia podaży sodu. Obserwacje długoletnie również dowodzą, że redukcja sodu w diecie prowadzi do niższych wartości ciśnienia a także do redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych¹¹.

Mimo to i mimo dostępności skutecznych metod zmniejszenia sodu w diecie u nowo zdiagnozowanych pacjentów⁵⁶ żadna z proponowanych diet z ograniczeniem sodu nie znalazła powszechnego zastosowania w Kanadzie, USA czy Wielkiej Brytanii. Różnica pomiędzy chorymi z i bez nadciśnienia wynikała być może z różnego spożycia sodu a nawyki żywieniowe skutkowały wystąpieniem nadciśnienia tętniczego. Dane obserwacyjne dowodzą, że redukcja masy ciała i ograniczenie poziomu sodu w diecie zmniejszają ryzyko zachorowania na nadciśnienie i wiele nowotworów. Te dane mogłyby się stać punktem wyjścia, po uzupełnieniu o silniejsze dane, do opracowania programów edukacyjnych w celu profilaktyki obu schorzeń przewlekłych.

Chorzy z nowotworem i nadciśnieniem leczyli lekami ze wszystkich zalecanych grup leków hipotensyjnych. Najpopularniejsze były inhibitory konwertazy angiotensyny II, które przyjmowało 257 chorych, co stanowi ponad 52% chorych, w więc nieco mniej niż w cytowanym już badaniu WOBASZ (67%). Inhibitory konwertazy należą do leków

pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Efekt hipotensyjny tej grupy leków jest wynikiem zmniejszenia oporu obwodowego na skutek zmniejszenia dostępności angiotensyny II, ponadto zwiększa się poziom bradykininy, która również właściwości wasodilacyjne, zwiększają poziom tlenu azotu, innych pochodnych angiotensyny I o właściwościach rozszerzających naczynia i zmniejszają poziom naczynioskurczowej endoteliny I⁷¹. Wartość leków z tej grupy została udowodniona w wielu badaniach klinicznych. I tak np. w badaniu EUROPA ⁷¹ wykazano, że perindopryl zmniejsza w porównaniu do placebo o 20 % częstość zgonu także częstość niezakończonego zgonem zawału serca, niestabilnej choroby wieńcowej i niezakończonej zgonem reanimacji.

W badaniu HOPE, do którego zrekrutowano 9541 chorych powyżej 55 roku życia z chorobą wieńcową, chorobą naczyń obwodowych, chorobą naczyniopochodną mózgu, cukrzycą oraz z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka wykazano, że w grupie chorych przyjmujących ramipryl jest istotnie mniejsza śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, zawałów serca, udarów mózgu, zmniejszenie konieczności rewaskularyzacji wieńcowej i nowych przypadków cukrzycy⁷⁵. Badanie to zostało zakończone pół roku przed planowanym terminem z powodu istotnie większej skuteczności ramiprylu w zmniejszeniu śmiertelności.

Innym badaniem potwierdzającym wartość leku z grupy inhibitorów konwertazy było badanie PROGRESS, w którym udowodniono zmniejszenie częstości udarów mózgu o 28% u osób przyjmujących perindopryl w stosunku do placebo. Do badania zakwalifikowano 6105 osób z przebytym udarem mózgu lub przejściowym niedokrwieniem mózgu. Kolejno dołączano indapamid, co wzmacniało efekt hipotensyjny i zmniejszało ilość poważnych powikłań sercowo naczyniowych⁵¹.

Inhibitory konwertazy są wskazane przy współistnieniu zespołu metabolicznego, cukrzycy, migotania przedsionków, albuminurii, niewydolności serca, po zawale z przerostem lewej komory serca, choroby nerek białkomoczu, uogólnionej miażdżycy tętnic⁷¹.

Leki z tej grupy były też najczęściej wybieranym wśród naszych pacjentów z chorobą nowotworową do leczenia współistniejącego nadciśnienia, także w zalecanej przez ESH/ ESC kombinacji z diuretykiem tiazydowym lub tiazydopodobnym albo z antagonistą wapnia⁶⁷. Prawdopodobnie istotnym powodem ich rzadszego niż w populacji ogólnej stosowania wśród naszych chorych była współistniejąca niewydolność nerek.

Kolejną chętnie wybraną grupą leków w badanej populacji były diuretyki. Leczone nimi 243 pacjentów, spośród 490 czyli niemal połowę chorych. Leki moczopędne

to najstarsze leki hipotensyjne. W cytowanym już badaniu WOBASZ diuretykami leczono 36%. Od czasu opublikowania raportu amerykańskich Połączonych Komitetów Narodowych (JNC) w 1977 roku i pierwszego raportu WHO z 1978 roku, aż do roku 2003 diuretyki uznawane były jako leki pierwszego rzutu, od których należało rozpoczynać leczenie nadciśnienia. Po metaanalizie Messerliego uznano, by rekomendować w leczeniu diuretyki tiazydopodobne. W Polsce oznacza to rozpoczęcie terapii od indapamidu. Zachęcają do tego także wyniki badania HYVET pacjentów po 80 roku życia, u których stosowano indapamid, jako lek pierwszego rzutu oraz wyniki badania ADVANCE, w ramach którego u pacjentów z cukrzycą indapamid był lekiem II rzutu po blokującym układ RAA albo I rzutu w terapii skojarzonej^{66,67}.

Leki moczopędne należą do jednej z podstawowych pięciu grup leków hipotensyjnych, czyli są lekami pierwszego rzutu. Szczególnie chętnie stosowane są u osób starszych, z małą aktywnością układu reninowego. W przypadku przewlekłej choroby nerek, gdy eGFR spada poniżej 40 ml/min/1.73, mkw. należy stosować diuretyki pętlowe. W przypadku terapii skojarzonej, kiedy wskazane powinno być dodanie 3.leku- powinien to być lek moczopędny⁷¹. Duża ilość osób leczonych lekami moczopędnymi w badanej grupie może wynikać z dość zaawansowanego wieku chorych oraz z konieczności zastosowania u wielu z pacjentów z terapii skojarzonej.

Dla osób starszych preferowane są diuretyki tiazydopodobne i inhibitory enzymu konwertującego, dla osiemdziesięciolatków celem terapii jest obniżenie ciśnienia poniżej 150/90 mmHg.

Mniej restrykcyjne niż u młodszych pacjentów są także zalecenia, co do masy ciała u osób starszych. Za najkorzystniejsze dla osób powyżej 75 roku życia uważa się wartości 27-28 kg/m²⁶⁵.

W literaturze spotkać można opisane wyżej obserwacje o ochronnej roli blokady układu RAA i betablokady w nowotworach.

U 200 osób(41 % wymagających leczenia pacjentów) zastosowano terapię beta-blokerem. I to jest identyczny jak w badaniu WOBASZ wynik. Pojawiające się w latach 2006-2007 (badanie ASCOT, w którym gorsze okazało się połączenie atenololu z bendroflumetiazydem od połączenia amlopiny z perindoprilem) zastrzeżenia wobec betaadrenolityków nie przetrwały nowszych analiz. Autorzy zaleceń ESH/ESC nie uważają tych leków za mniej korzystne, choć podkreślają korzystne działania betaadrenolityków w wazodylilacyjnych (karwedilol, nebiwolol). Mniej korzystny wpływ na redukcję udarów

mózgu w wymienionym badaniu przypisuje się mniejszej redukcji ciśnienia centralnego przez metoprolol oraz zwolnieniu akcji serca a także efektowi wazokonstrykcyjnemu⁶⁷.

Podstawowym działaniem betaadrenolityków jest blokowanie receptora beta 1, co powoduje zwolnienie czynności serca i obniżenie ciśnienia tętniczego. Zmniejszają one napięcie układu współczulnego. Obniżają wydzielanie reniny w konsekwencji obniżają poziom angiotensyny II. Leczenie betaadrenolitykami może jednak mieć niekorzystny wpływ na metabolizm (dyslipidemia, pogorszenie metabolizmu glukozy). Nowsze betaadrenolityki: karwedilol (badanie Gemini) i nebiwolol (Seniors)⁷¹ pozbawione są niekorzystnego działania na metabolizm.

Beta-blokery są lekami z wyboru u chorych z nadciśnieniem tętniczym z chorobą niedokrwinną serca, niewydolnością serca, nadkomorowymi i komorowymi zaburzeniami rytmu serca oraz kardiomiopatią przerostową. Skuteczność działania leku ocenia się na podstawie osiągniętego rytmu serca⁷¹.

W badanej grupie były lekami często wybieranymi, choć zaawansowany wiek chorych wymagał raczej leków obniżających wolemię. Prawdopodobnie wynika to z wielochorobowości u tych pacjentów. W tej grupie wiekowej jest, bowiem wielu pacjentów z chorobą serca, w której istnieją wskazania do zastosowania beta-blokerów.

Leki hipotensyjne z grupy antagonistów wapnia znalazły zastosowanie u 175 pacjentów ze współistniejącą chorobą nowotworową i nadciśnieniem, co stanowi 38 % badanej populacji zarówno, jako terapia monolekowa jak i w skojarzeniu z ACEI i sartanami.

W cytowanym wielokrotnie badaniu WOBASZ antagonistami wapnia leczono 28% pacjentów. Leki te zmniejszają napływ jonów wapnia do mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Nie pogarszają gospodarki węglowodanowej i tłuszczowej. Są wskazane u osób starszych i w wieku podeszłym, przy współistnieniu astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz choroby niedokrwiennej. Naturalnym faktem jest, że w badanej populacji były często używane. Na początku lat dwutysięcznych pojawiły się doniesienia o zwiększonym ryzyku nowotworzenia u starszych pacjentów leczonych verapamilem⁵. Rotterdam Study badanie przeprowadzone w latach 1991-93 wykazało związek między przyjmowaniem verapamilu (ale nie innych blokerów kanału wapniowego) a wzrostem ryzyka zachorowania na nowotwór u osób w wieku 71 i więcej lat.⁵ Nowsze metaanalizy tego nie potwierdzają³⁷.

59 osób, a więc tylko 12 % chorych leczona była lekami z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, mimo, że są to leki pierwszego wyboru w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Analogicznie do inhibitorów konwertazy angiotensyny zalecane są szczególnie u osób z cukrzycą, zespołem metabolicznym, albuminuria i białkomoczem, cukrzycową i niecukrzycową chorobą nerek, przerostem lewej komory, migotaniem przedsionków, miażdżycą tętnic i szyjnych i po udarze mózgu. Leki mogą być stosowane zamiast inhibitorów angiotensyny przy ich nietolerancji. Nie zaleca się łącznego stosowania sartanów i inhibitorów konwertazy. W badaniu ONTARGET, w którym analizowano leczenie i jego skutki u ponad 25 tys. chorych nie wykazano korzyści z podwójnej blokady, zaobserwowano nawet więcej zdarzeń niepożądanych u chorych przyjmujących leki z obu grup⁷¹.

Zastanawiająca jest mała popularność tych leków wśród badanej populacji. Odpowiedzią jest być może fakt, że badanie sięga 2002 roku, kiedy to te leki stosowano rzadziej oraz ich nadal nieco wyższej ceny w porównaniu do ACEI.

Niewielu pacjentów było leczonych alfablokerami- 45 osób (9.2%). Alfablokery nie są uważane za leki pierwszego rzutu, stosowane są głównie w leczeniu skojarzonym, choć skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze. Mają również korzystny wpływ na profil lipidowy. Można je stosować przy upośledzonej funkcji nerek oraz przy skłonności do skurczu oskrzeli⁷¹. Doksazosynę zastosowano z dobrym skutkiem w badaniu ASCOT w ramach terapii trzeciego rzutu⁶⁷.

Rzadko sięgano do innych leków hipotensyjnych. Klonidyna, alfametyldopa czy dihydrałazyna stosowane były w leczeniu skojarzonym u niewielkiej liczby pacjentów (19 osób- 2%).

Pacjenci z w badanej populacji byli leczeni w monoterapii lub leczeniu skojarzonym głównie lekami pierwszego rzutu – inhibitorami konwertazy, diuretykami, beta-blokerami, blokerami kanału wapniowego i sartanami. Przedstawiana przeze mnie analiza dotyczy badania obserwacyjnego, stosunkowo małej populacji, dlatego konieczna jest duża ostrożność w wyciąganiu wniosków, zwłaszcza bezpośrednio dotyczących leczenia. Nie mniej jednak trudno nie zwrócić uwagi na częste współwystępowanie nadciśnienia tętniczego i choroby nowotworowej. W analizowanej grupie nadciśnienie było kontrolowane dobrze być może nawet zbyt radykalnie. Oczywiście dopiero badanie interwencyjne pozwoliłoby odpowiedzieć na pytanie, czy wyznaczenie dla tej grupy pacjentów innych wartości docelowych ciśnienia skurczowego rozkurczowego byłoby zasadne. Kolejna, powiązana z tym kwestią jest ewentualny dobór szczególnych leków, dla chorych z współistniejącymi nowotworami i nadciśnieniem. Ważniejsze jednak wydaje się ustalenie wartości docelowych. W pewnym zakresie można się wzorować na zalecenia dla starszych pacjentów oraz pośrednio

na zaleceniach dla chorych z przewidywanym bardzo krótkim okresem przeżycia, które istnieją np. dla chorych na cukrzycę -wytyczne Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej. Być może zalecenia te trzeba by uzależnić od przewidywanego czasu przeżycia, rodzaju nowotworu oraz ryzyka powikłań zakrzepowo zatorowych, co w również w mojej obserwacji okazało się istotnym czynnikiem ryzyka zgonu. Prawdopodobnie dla pacjentów z przewidywanym krótkim okresem przeżycia w tym zwłaszcza w okresie opieki paliatywnej istotne będzie, aby wartości ciśnienia, zbyt wysokie lub zbyt niskie nie pogarszały, jakości życia. Dla chorych z prognozowanym dłuższym czasem przeżycia, ale raczej zbyt krótkim dla rozwinięcia się powikłań sercowo naczyniowych, obok jakości życia istotny byłby ewentualny wpływ leczenia na terapię nowotworów. Natomiast dopiero dla chorych z dużymi szansami na wieloletnie przeżycie istotne znaczenie miałoby ryzyko wystąpienia powikłań sercowo naczyniowych.

W badanej grupie chorych na nowotwory, co jest zaskakujące, najlepiej rokowali pacjenci z ciśnieniem, około 160/90 czyli wg kryteriów ESH/ESC nieskutecznie leczeni, ryzyko zgonu nieco wzrastało przy skutecznie leczonym nadciśnieniu tętniczym, a najbardziej u chorych bez rozpoznanego nadciśnienia tętniczego. Trudno to zinterpretować. Jest to badanie retrospektywne, obserwacyjne. Grupa chorych była bardzo niejednorodna, choć duża. Często hospitalizowaliśmy pacjentów w stanie terminalnym, co mogło przełożyć się na ten wynik. Wysoka śmiertelność miesięczna, półroczna i roczna również, wynika z tego, że byli to często chorzy z zaawansowaną chorobą nowotworową, w ostatnim jej stadium. Przemawia to za zasadnością opracowania odmiennych zaleceń dla tej grupy chorych przy prognozowanych bardzo krótkich czasach przeżycia. Oczywiście taki wniosek oparty o wyłącznie o retrospektywną analizę byłby dalece przedwczesny, ale zdecydowanie przemawia za potrzebą prowadzenia dalszych badań. Badanie prospektywne z pewnością w sposób doskonalszy pozwoliłoby opracować wnioski i zalecenia i takie badania, zajmujące się związkami między nadciśnieniem i nowotworami są obecnie dość intensywnie prowadzone (240 zarejestrowanych badań klinicznych na dzień 21 stycznia 2015)⁷⁶. Być może, w oparciu o nie w przyszłości uda się sformułować zalecenia dotyczące leczenia hipotensyjnego pacjentów onkologicznych, a także wspólnych zasad prewencji i wczesnego wykrywania obu chorób. Może się to okazać bardzo istotne dla losów wielu ludzi. Mam nadzieję, że również moja obserwacja okaże się użyteczna

6. Ograniczenia pracy.

Powyższe rozważania mają wiele ograniczeń. Dotyczy to samych założeń, jak i zastosowanej metody badania, a przez to także wyników i wniosków. Dlatego praca jedynie zasygnalizowała problem leczenia nadciśnienia tętniczego, jako dość często występującego wśród chorych onkologicznych. Wypracowanie ewentualnych zaleceń, będzie prawdopodobnie możliwe dopiero po badaniach prospektywnych na znacznie większych i bardziej jednorodnych grupach chorych. Moja praca wskazuje tylko pilną potrzebę prowadzenia takich badań. Tymczasem pacjenci z rozpoznanym nowotworem najczęściej są wyłączani z pozaonkologicznych badań klinicznych, w tym badań dotyczących ryzyka sercowo naczyniowego w nadciśnieniu.

Choroba nowotworowa to coraz częściej choroba przewlekła z wieloma okresami remisji, często potencjalnie uleczalna lub przynajmniej umożliwiająca wieloletnie przeżycie. Chorzy z rozpoznanym nowotworem wracają do aktywnego życia także zawodowego, żyją długo i umierają często z innych niż choroba nowotworowa przyczyn. Oczywiście określenie choroby nowotworowej odnosi się do bardzo wielu chorób, w których nadciśnienie może współistnieć w różnych stadiach ich zaawansowania i przy zróżnicowanym leczeniu.

Badana przeze mnie grupa była także niejednorodna. Byli to chorzy z nowotworami różnych narządów. Dominowali pacjenci z chorobami układu krwiotwórczego. Wynika to z charakteru naszego oddziału, który jest oddziałem chorób wewnętrznych, ale faktycznie wielospecjalistycznym. Wśród lekarzy pracuje specjalista hematolog, dlatego mogliśmy leczyć chorych ze szpiczakiem, przewlekłą białaczką limfatyczną i szpikową, chłoniakami. Fakt, że tak wielu pacjentów z tymi schorzeniami było u nas hospitalizowanych nie wynika ze zwiększonej zapadalności na choroby układu krwiotwórczego w naszej okolicy, a właśnie z tego, że mogliśmy tych pacjentów leczyć. Natomiast zwiększona obecność pacjentów z nowotworami płuc i jelita grubego, nie wynika, ze specyfiki oddziału, ale z faktu, że są to najczęściej obecnie rozpoznawane i leczone nowotwory w Polsce i pewnością w innych oddziałach wewnętrznych również ci pacjenci stanowią znaczny odsetek chorych. Wysoki procent pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, nerki, pęcherza moczowego i nadnercza jest również efektem naszych specjalizacji i (Nefrologia i Endokrynologia) a więc umiejętności pozwalających na diagnostykę i leczenie tych pacjentów. Kolejnym faktem sprzyjającym leczeniu chorych ze schorzeniami układu

moczowego (w tym nowotworów) jest możliwość dializ, hemodializujemy pacjentów w różnych okresach choroby nowotworowej. Należy przypuszczać, że inne oddziały chorób wewnętrznych mają inną strukturę pacjentów. Wydaje się jednak prawdopodobne, że w wielu szpitalach zależy ona tak od zapadalności na poszczególne nowotwory jak i specjalizacji i umiejętności pracujących tam lekarzy.

Kolejnym źródłem heterogenności grupy jest to, że analizowani pacjenci byli w różnym okresie zaawansowania choroby. Trafiali do nas chorzy do diagnostyki niedokrwistości a badania ujawniały nowotwór, ale także trafiali chorzy w terminalnej fazie choroby, z powikłaniami po leczeniu, z ciężkimi infekcjami, krwawieniami. Odnotowaliśmy dużą śmiertelność, co sugeruje, że znaczna część chorych była w fazie terminalnej lub subterminalnej. Nie udało się także wyodrębnić jednorodnych grup pacjentów ze współistnieniem innych chorób przewlekłych, jak cukrzyca, przewlekła choroba nerek, dyslipidemia, choroba alkoholowa, nikotyzm, czy przewlekłymi stanami zapalnymi, ale można powiedzieć, że wielochorobowość była bardzo rozpowszechniona w badanej przez mnie grupie, podobnie jak prawdopodobnie wśród innych chorych z nowotworami. Kolejnym metodycznym ograniczeniem jest wykorzystanie do analizy pierwszego pomiaru ciśnienia przy przyjęciu do szpitala (dla ścisłości pierwszego odnotowanego w dokumentacji medycznej).

Są to chyba typowe ograniczenia badań retrospektywnych.

Mam nadzieję, że nie przekreślają one całkowicie jego wartości, ale z pewnością nakazują dużą ostrożność w wyciąganiu wniosków. Dlatego, mimo, że wśród obserwowanych przez mnie chorych najlepiej rokowali ci, którzy nie osiągnęli ciśnień zgodnych z zaleceniami PTNT, to zdecydowani przedwczesnym byłby wniosek, że zalecenia te w tej grupie chorych trzeba natychmiast odrzucić.

Wydaje się, iż zasadniczym wnioskiem z mojej pracy, może być, zatem potrzeba opracowania odrębnych zaleceń leczenia hipotensyjnego dla tej dość licznej grupy chorych. Prawdopodobnie będzie to możliwe dopiero w oparciu o badania prospektywne z wyłonieniem bardziej homogennych grup z uwzględnieniem rodzaju nowotworu, stopnia jego zaawansowania, współistnienia innych chorób przewlekłych, płci czy wieku.

7.Wnioski.

1. Blisko połowa pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaniem nowotworem miała również rozpoznane nadciśnienie tętnicze, co znacznie przekracza odsetek takich chorych w populacji polskiej.
2. Prawie dwie trzecie pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym było skutecznie leczone hipotensyjnie to znaczy chorzy ci mieli wartości ciśnienia nieprzekraczające zalecanych przez PTNT i ESC/ESH, przy czym sposób leczenia nadciśnienie nie odbiegał od stosowanego u innych chorych.
3. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego nie było czynnikiem negatywnym rokowniczo, a najlepiej rokowali chorzy z ciśnieniem wyższym niż w zaleceniach PTNT i ESC/ESH.
4. Prawdopodobnie optymalne wartości ciśnienia tętniczego dla chorych z rozpoznaniem nowotworem są inne niż w populacji ogólnej. Dlatego istnieje potrzeba przeprowadzenia badań, które byłyby podstawą do opracowania wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego w tej grupie chorych.

8. Bibliografia

1. Aljadhey H, Tu W, Hansen RA i in., *Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension*. BMC Cardiovasc Disord. 2012 Oct 24; s.12:93. Doi: 10.1186/1471-2261-12-93.
2. Al-Salameh A, Chohen R, Chanson P, Plouin P.F, *Update on endocrine hypertension*. Ann Endocrinol. (Paris) 2012 Oct; 73 Suppl 1: s.26-35. Doi: 10.1016/S0003-4266(12)70012-4.
3. Armstrong B, Skegg D, White G, Doll R , *Rauwolfia derivatives and breast cancer in hypertensive women*. Lancet. 1976 Jul 3;2(7975): s.8-12.
4. Beebe-Dimmer JL, Colt JS, Ruterbusch JJ i in., *Body mass index and renal cell cancer: the influence of race and sex*. Epidemiology. 2012 Nov 23(6): s.821-8. doi: 10.1097/EDE.Ob013e31826b7fe9.
5. Beiderbeck-Noll AB, Sturkenboom MC, van der Linden PD i in., *Verapamil is associated with an increased risk of cancer in elderly: the Rotterdam study*. Eur J Cancer. 2003 Jan; 39(1): s.98-105
6. Borroni RG, Carugno A, Rivetti N i in., *Risk of acute postoperative hypertension after topical photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer*. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2013 Apr; 29(2):s.73-7. doi:10.1111/phpp.12019.
7. Brennan P, van der Hel O, Moore LE i in., *Tabacco smoking, body mass index, hypertension, and kidney cancer risk in central and eastern Europe*. Br j Cancer. 2008 Dec 2; 99(11): s.1912-5. doi: 10.1038/sj.bjc. 6604761. Epub 2008 Oct 28.

8. Chandra RA, Chen MH Zhang Di in., *Evidence suggesting that obesity prevention measures may improve prostate cancer outcomes using data from a prospective randomised trial*. Prostate Cancer 2014; 2014:478983. doi: 10.1155/2014/478983 Epub 2014 Feb 13.

9. Chi PD, Liu W, Chen H i in., *High- density lipoprotein cholesterol is a favorable prognostic factor and negatively correlated with c-reactive protein level in non- small lung carcinoma*. PLoS One. 2014 Mar 13; 9(3)e91080. Doi: 10.1371/journal.pone.009i080.eCollection 2014.

10. Chiang KC, Yen CN, Chen MF, ChenTC, *Hepatocellular carcinoma and vitamin D: a review*. J Gastroenterol Hepatol. 2011 Nov;26(11): s. 1597-603. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06892.x.

11. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E i in., *Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP)*. BJM 2007 Apr 28; 334(7599): s. 885-8.Epub 2007 Apr 20.

12. De Martino M, Leitner CV, Seeman C i in., *Preoperative serum cholesterol is an independent prognostic factor for patients with renal cell carcinoma (RCC)*. BJU Int. 2014 Apr 4. doi: 10.1111/bju.12767 [Epub ahead of print].

13. Diop-Frimpong B, Chauhan VP, Krane S i in., *Losartan inhibits collagen I synthesis and improves the distribution and efficacy of nanotherapeutics in tumors*. Proc Nati Acad Sci USA.2011 Feb 15; 108(7):s. 2909-14. doi: 10.1073/pnas1018892108. Epub 2011 Jan 31.

14. Dutra MC, Uliano EJ, Machado DFi in., *Assessment of kidney function in elderly: a population-based study*. Bras Nefrol. 2014 Sep;36(3): s. 297-303.

15. Dyer AR, Stamler J, Berkson DM i in., *High blood pressure: a risk factor for cancer mortality?* Lancet 1975 10;1(7915):s.1051-6.
16. Esposito K, Chiodini P, Colao A i in., *Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis.* Diabetes Care. 2012 Nov;35(11): s.2402-11. doi: 10.2337/dc12-0336.
17. Fournier JP, Sommet A, Burrel R in., *Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population- based cohort study.* Eur J Clin Pharmacol. 2012 Nov;68(11): s.1533-40. doi:10.1007/s00228-012-9. Epub 2012 Apr 15.
18. Franczyk A, Stolarz-Skrzypek K, Wesołowska A, Czarnecka D, *Vitamin D and vitamin D receptor activators in treatment of hypertension and cardiovascular disease.* Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2014;14(1): s.34-44.
19. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP i in., *The Residual Risk Reduction Initiative; a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient.* Diab Vasc Dis Res. 2008 Nov;5(4):s.319-35. doi:10.3132/dvdr.2008.046.
20. George S, Reichardt P, Lechner T. i in., *Hypertension as a potential biomarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib.* Ann Oncol. 2012 Dec;23(12):s.3180-7. doi:10.1093/annonc/mds179. Epub 2012 Aug 2.
21. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym. *Zalecenia WSH/ESC 2013 dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym.* Nadciśnienie Tętnicze. Pismo Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Rok 2013 tom 17, nr 2 s.69-168.

22. Gryglewska B, Grodzicki T, Kocemba J, *Obesity and blood pressure in elderly free-living population*. J Hum Hypertens. 1998 Sep;12(9):s.645-7
23. Gupta V, *Mineralcortycoid hypertension*. Indian J Endocrinol Metabol. 2011 Oct; 15 Suppl 4:s.298-312. doi:10.4103/2230-8210.86972.
24. Hackam DG, Quinn RR, Ravani P.i in., *The 2013 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis assessment of risk,prevention, and treatment of hypertension*. Can J Cardiol.2013 May;29(5):s.528-42. doi: 10.1016/cjca.2013.01.005.Epub 2013 Mar 29.
25. Huntington-Moskos L, Turner-Henson A, Rice M, *Tabacco exposure, weight status, and elevated blood pressure in adolescens*. J Community Health.2014 Aug;39(4):s.653-9. doi: 10/1007/s10900-014-9839-5.
26. Jenkins PJ, *Acromegaly and cancer*. Horm Res.2004;62 Suppl1:s.108-15.review. PMID 15761242[Epub – indexed for Medline].
27. Jenkins PJ, *Cancer associated with acromegaly*.Neuroendocrinology 2006;83(3-4): s.2018-23. Epub 2006 Oct 13.
28. Kaaks R, Sookfhai D, Hemminki K i in, *Risk factors for cancer of unknown primary site:Results from the prospective EPIC cohort*.Int J Cancer 1014 Nov 15;135(10):s.2475-81. doi:10.1002/ijc 28874. Epub 2014 April10.
29. Kamran A, Azadbakht L, Sharifirad G. i in, *Sodium intake, dietary knowledge, and illness perceptions of controlled and uncontrolled rural hypertensive patients*. Int j Hypertens. 2014; 2014; 245280. doi: 10.1155/2014 245480. Epub 2014 Feb 4.

30. Kang YS, *Obesity associated hypertension: new insights into mechanism*. Electrolyte Blood Pressure 2013 Dec;11(2): s. 46-52.doi:1049/EBP 2013.11.2.46 Epub 2013 Dec 31. Review.

31. Kara-Perz H, Kosicka T, Głuszek J, *Choroba nowotworowa a nadciśnienie tętnicze- czy istnieją wzajemne zależności?* Nadciśnienie Tętnicze 2008, tom12. Nr4.s.309-315.

32. Karagozian R, Derdak Z, Baffy G, *Obesity-associated mechanism of hepatocarcinogenesis*. Metabolism. 2014 May;63(5):s.607-17. doi:10.1016/j.metabol 2014.01.011.Epub2014Feb 5.

33. Kearney PM, Whelton M, Reynolds PK i in., *Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review* J Hypertens. 2004 Jan;22(1):s.11-9. PMID 15652604 [PubMed-indexed for MEDLINE].

34. Keizman D, Huang P, Eisenberg Ma i in., *Angiotensin system inhibitors and outcome of sunitinib treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: a retrospective examination*. Eur J Cancer 2011 Sep;47(13):s.1955-61. doi:10.1016/ejca.2011.04.019. Epub 2011 May18.

35. Largent JA, Bernstein L, Horn-Ross PL i in., *Hypertension, antihypertensive medication use , and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort*. Cancer Causes Control. 2010 Oct;21(10):s.1615-24. doi:10.1007/s10552-010-9590-x. Epub 2010 Jun 6.

36. Li R, Grimm SA, Chrysovergis K i in., *Obesity rather than diet drives epigenomic alternations in colonic epithelium resembling cancer progression*. Cell Metabol. 2014 Apr 1;19(4): s.702-11. doi: 10.1016/j.cmet.2014.03.012.

37. Li W, Shi Q, Wang W i in., *Calcium channel blockers and risk of breast cancer: a meta-analysis of 17 observational studies*. PLoS One. 2014 Sep 3;9(9): e 105801. doi:10.1371/journal_pone 0105801. eCollection 2014.

38. Loeper S, Ezzat S, *Acromagaly: re-thinking the cancer risk*. Rev Endocr Metab Disord. 2008 Mar;9(1):s. 45-58.

39. Mahmood SE, Prakash D, Sristava JP. i in., *Prevalence of Hypertension Amongst Adult Patients Attending out Patient Department of Urban Health Training Centre, Department of Community Medicine Era Lucknow Medical college and Hospital ,Lucknow*. J Clin Diagn Res. 2013 April;7(4):s. 652-6 doi:10.7860/JCDR/2013/4707.2874. Epub 2013 Apr 1.

40. McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE, *Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma*. Semin Oncol. 2006 Oct;33(5):s. 527-33.

41. Messerli FH, Panjra GS, *The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension: exactly how essential?* J Am Coll Cardiol. 2009;99 Nov 10;54(20):s.1827-34. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.073.

42. Miliez P, Girerd X, Plouin PF.i in., *Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism*. J Am Coll Cardiol. 2005 Apr 19;45(8):s. 1243-8.

43. Moss WT, *Common peculiarities of patients with adenocarcinoma of endometrium with special reference to obesity, body build, diabetes and hypertension*. AMJ Roentgenol Radium Ther. 1947 Aug;58(2):s.203-10.

44. Mouhayer E, Salahudeen A, *Hypertension in cancer patients*. Tex Heart Inst J. 2011;38(3):s.263-5.

45. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. *Statin use and reduced cancer-related mortality.* N Engl J Med. 2013 Feb 7;368(6):s.576-7. doi:10.1056/NEJMc 1214827.
46. Onan B, Oz K, Onan IS, *Baroreflex failure syndrome- a rare complication of bilateral caroid body tumor excision.* Tur Kardiyol Dern Ars. 2010 Jun 38(4):s.267-70
47. Opdahl S, Romundstad PR, Aisaker MR Vatten LJ, *Hypertensive disease in pregnancy and breast cancer risk.* Br J Cancer. 2012 Jun 26;107(1):s.176-82. doi:1038/bjc.2012.195. Epub 2012 May 10.
48. Potthoff SA, Beuschlein F, Vonend O, *Primary hyperaldosteronism-diagnosis and treatment.* Dtsch Med Wochenschr. 2012 Nov;137(48):s.2480-4. doi:10.1055/s-0032-1327318. Epub 2012 Nov 20.
49. Powe DG, Voss MJ, Zanker KS i in., *Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival.* Ontarget. 2010 Nov;1(7):s.628-38.
50. Previs RA, Kilgore J, Craven R i in., *Obesity is associated with worse overall survival in women with low-grade papillary serous epithelial ovarion cancer.* Int J Gynocol Cancer. 2014 May;24(4):s.670-5. doi:10.1097/IGC.0000000000000109.
51. Progress Collaborative Group, *Randomised Trial of a perindopril-based- blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack.* Lancet 2001 Sep 29;358(9287):s.1033-41.
52. Qi WX, He AN, Shen Z, Yao Y, *Incidence and risk of hypertension with novel multi-targred kinase inhibitor axitinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis.* Br J Clin Pharmacol. 2013 Sep;76(3): s.348-57 doi:10.1111/bcp.12149.

53. Ren C, Qiu MZ, Wang DS i in., *Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in gastric cancer*. J Trans Med. 2012 Jan 27; s.10:16. doi:10.1186/1479-5876-10-16.
54. Rini BI, Cohen DP, Lu DR i in., *Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib*. J Natl Cancer Inst. 2011 May 4; 103(9): s.763-73. doi: 10.1093/jnci/djr 128. Epub 2011 Apr 28.
55. Rossi GP, Seccia TM, Maniero C, Pessina AC, *Drug-related hypertension and resistance to antihypertensive treatment: a call for Action* J Hypertens. 2011 Dec; 29(12): s.2295-309. doi:10.1097/HJN.0b013e32834c465d.
56. Ruzicka M, Hiremath S, Steiner S. i in., *What is the feasibility of implementing effective sodium reduction strategies to treat hypertension in primary care setting? A systematic review*. J Hypert. 2014 Jul; 32(7): s.1388-94. doi:10.1097/HJH.0000000000000182.
57. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, *Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet*. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med. 2001 Jan 4; 344(1): s.3-10.
58. Somloova Z, Rosa J, Petrak O, *Diagnostic of secondary hypertension in clinical practice*. Vnitř Lek. 2011 Sep; 57(9): s.772-6.
59. Sanfilippo KM, McTigue KM, Fidler CJ, *Hypertension and obesity and the risk of kidney cancer in 2 large cohorts of US men and women*. Hypertension. 2014 May; 63(5): s.934-41. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02953. Epub 2014 Mar 17.
60. Szczeklik A. *Choroby Wewnętrzne*. Med. Praktyczna Krakow 2010: s.1187-90, 2001-2.
61. Sipahi I, DeBanne SM, Rowland DY i in., *Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomized controlled trials*. Lancet Oncol. 2010 July; 11(7): s.627-36. doi:10.1016/S1470-2045(10)70106-6. Epub 2010 Jun 11.

62. Stanford JL, Martin EJ, Brinton LA, Hoover RN, *Rauwolfia use and breast cancer: a case-control study*. J Natl Cancer Inst. 1986 May;76(5): s.817-22.
63. Stokić E, Kapusinac A, Tomić-Naglić D i in., *Obesity and Vitamin D Deficiency: Trends to Promote a More Proatherogenic Cardiometabolic Risk Profile*. Angiology.2014 Mar.[Epub ahead of print].
64. Szmit S, Zaborowska M, Waśko-Grabowska A, *Cardiovascular comorbidities for prediction of progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib*. Kidney Blood Press Res. 2012;35(6):s.468-76.doi:10.1159/000338175. Epub 2012 Jun 6.
65. Tomasik T, Gryglewska B, Windak A, Grodzicki T, *Hypertension in elderly: how to treat patients in 2013. The essential recommendation of Polish guidelines*. Pol Arch Med. Wewn. 2013 127(7-8): s.409-16 .Epub 2013 Jul 4.
66. Tykarski A, *Terapia hypotensyjna osób najstarszych-badanie HYVET przynosi odpowiedź na kluczowe pytania*. Nadciśnienie Tętnicze. Pismo PTNT. Rok 2008. Tom 12 nr 2, str.132-139.
67. Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ, *Zalecenia ESH/ESC 2013 dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym*. Nadciśnienie Tętnicze. Pismo PTNP. Rok 2013. Tom 17. Nr 4, str.132-139.
68. Van den Meiracker AH, Danser AH, Sleijfer S, Kappers MH, *Re: Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib*. J Natl Cancer Inst. 2011 Oct 19;103(20):1557.doi: 10.1093/jnci/djr 328. Epub 2011 Aug 23.

69. Wang F, Xu Y. *Body mass index and risk of renal cell cancer: a dose-response meta-analysis of published cohort studies*. Int J cancer. 2014 Oct;135(7):1673-86. doi: 10.1002/ijc.28813. Epub 2014 Mar 6.
70. Ward BW, Brian W Schiller JS. i in, *Prevalence of multiple chronic conditions among US adults: estimates from the National Health Interview Survey* 2010 Prev Chronic Dis. 2013 Apr 25. doi:10.5888/pcd 10.120203.
71. Więcek A, Januszewicz A, Szczepańska –Sadowska E, Prejbisz A, *Hipertensjologia. Medycyna Praktyczna*. Kraków 2011. s. 1-14, 200-2, 410-412, 458, 471, 477-485, 513, 529-548.
72. Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K, Tykarski A, *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2011*. Nadciśnienie Tętnicze. Pismo PTNT. Rok 2011. Tom 15. Nr 2: s. 222.
73. Woliński K, Czarnywojtek A, Ruchała M, *Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly: meta-analysis and systematic review*. PLoS One 2014 Feb 14;9(2) e88787. doi:10.1371/journal.pone. 0088787 ecollection 2014.
74. Yuan JM, Castela JE, Gago-Dominquez M. i in., *Hypertension, obesity and their medications in relation to renal cell carcinoma*. Br J Cancer. 1998 May;77(9):s.1508-13.
75. Yusuf S, Sleight P, Pogue J. i in., *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipryl, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. N Engl J Med. 2000 Jan 20;342(3):s.145-53.
76. <http://www.clinicaltrial.gov/> dostęp 14.12.2014