

¹Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie,²Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

Koszty nieskutecznego leczenia nadciśnienia tętniczego

Costs of ineffective hypertension treatment

Summary

The effective treatment of hypertension results in reducing cardiovascular morbidity and mortality, as well as associated total costs of hypertension and its complications. Information on differences in costs of uncontrolled and well treated hypertension may have a significant impact on health care. Compliance is one of the factors influencing effectiveness of the therapy. The increase in compliance improves patient outcome and as a consequence it can reduce the costs of treating cardiovascular complications which are substantially higher than the costs of drug therapy in hypertension.

key words: arterial hypertension, compliance, treatment costs

Arterial Hypertension 2006, vol. 10, no 6, pages 551–560.

Wstęp

Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego jest podstawowym warunkiem zmniejszenia wydatków z budżetu systemu ochrony zdrowia, związanych z terapią nadciśnienia tętniczego i jego powikłań. Zarówno stopień kontroli nadciśnienia tętniczego, jak i efekty leczenia w wielu krajach są niezadowalające. Celem pracy jest przedstawienie czynników związanych z nieskutecznym leczeniem nadciśnienia tętniczego i ich konsekwencji finansowych dla płatnika.

Epidemiologia nadciśnienia tętniczego

Na świecie w 2000 roku nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 26,4% (972 mln ludzi) ogólnej populacji, w tym u 26,6% mężczyzn i u 26,1% kobiet. Choroba ta dotyczy głównie krajów rozwijających się (639 mln osób z nadciśnieniem tętniczym), a w krajach rozwiniętych występuje u 333 mln chorych. Szacuje się, że do 2025 roku częstość nadciśnienia tętniczego wzrośnie o 60% i obejmie 1,56 mld ludzi na całym świecie [1]. W Stanach Zjednoczonych, gdzie w poprzednich dekadach odnotowano znaczącą poprawę w zakresie zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego, w ostatnim dziesięcioleciu nadciśnienie tętnicze stwierdzono u prawie 4% osób więcej. Leczonych jest 58% chorych, z których skutecznie zaledwie 31% [2].

W badaniu *World Health Organization Monitoring Trends and determinants in Cardiovascular Disease* (WHO MONICA) nadciśnienie tętnicze (wg ówczesnych kryteriów ciśnienie skurczowe [SBP, *systolic blood pressure*] ≥ 160 mm Hg i/lub ciśnienie rozkurczowe [DBP, *diastolic blood pressure*] ≥ 95 mm Hg i/lub aktualnie prowadzone leczenie hipotensyjne) stwierdzono u 37,5% mężczyzn i 30,9% kobiet w prawobrzeżnej Warszawie oraz u 37,8% mężczyzn i 34,4% kobiet w województwie tarnobrzeskim [3]. W Finlandii odsetek ten wśród mężczyzn wynosił aż 44%, w Rosji u kobiet 40%, natomiast w Hiszpanii tylko 10% wśród mężczyzn i 13% u kobiet w wieku 35–64 lat [4]. Wyniki badania wskazały na niską skuteczność kontroli nadciśnienia tętniczego w Polsce. W powyższych danych pochodzących z polskich ośrodków potwierdzono większe rozpowszechnienie i gorszą kontrolę nadciśnienia tętniczego w Polsce w porównaniu z populacją amerykańską (badanie *Atherosclerosis Risk In Communities* [ARIC]) [5].

Adres do korespondencji:
dr med. Radostaw Wilimski,
Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

 Copyright © 2006 Via Medica, ISSN 1428-5851

W programie PENT — „Program Epidemiologiczny oceniający częstość występowania Nadciśnienia Tętniczego w Polsce w populacji powyżej 18 roku życia” — przeprowadzonym w 2000 roku, według aktualnych kryteriów (SBP \geq 140 mm Hg i/lub DBP \geq 90 mm Hg i/lub leczenie hipotensyjne) nadciśnienie tętnicze w Polsce stwierdzono u 45% mężczyzn i 44% kobiet w populacji pacjentów podstawowej opieki medycznej w wieku \geq 18 lat. Do 55 roku życia nadciśnienie tętnicze częściej występowało u mężczyzn, natomiast po 55 roku życia — u kobiet [6].

Wzrost ciśnienia tętniczego z wiekiem powoduje częstsze występowanie nadciśnienia pierwotnego u osób w starszym wieku [7]. Ocenia się, że ponad 60% populacji w wieku powyżej 60 lat charakteryzuje się podwyższonym ciśnieniem tętniczym, z czego znaczny odsetek stanowi izolowane nadciśnienie skurczowe (ISH, *isolated systolic hypertension*) [8]. Zależność ciśnienia tętniczego od wieku obserwuje się głównie w krajach wysoko uprzemysłowionych.

W badaniu *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) ISH rozpoznano u 8% osób w wieku 60–69 lat, u 11% osób w wieku 70–79 lat i u 22% osób po 80 roku życia [9]. Wyniki badań SHEP i *Systolic Hypertension in Europe* (SYST-EUR) wykazały istotną rolę leczenia ISH w redukcji powikłań sercowo-naczyniowych [9, 10]. W Polsce ISH występuje u około 70% osób w wieku 60–70 lat, a powyżej 70 roku życia — u około 75% [11]. Podobny odsetek (72%) chorych z ISH w wieku \geq 60 lat zaobserwowano podczas akcji profilaktyki pierwotnej w Polsce południowej (SPES, *Southern Poland Epidemiological Survey*), przeprowadzonej w 1997 roku [12].

Na podstawie programu Nadciśnienie Tętnicze w Polsce (NATPOL) stwierdzono w Polsce w 2002 roku nadciśnienie tętnicze u 29% populacji. Ciśnienie tętnicze wysokie prawidłowe (SBP 130–139 mm Hg i DBP 85–89 mm Hg) zaobserwowano u 30%. U 21% Polaków występowało ciśnienie tętnicze prawidłowe (SBP $<$ 130 mm Hg i DBP $<$ 85 mm Hg), natomiast u 20% — optymalne (SBP $<$ 120 mm Hg i DBP $<$ 80 mm Hg). U 33% osób nie wykryto nadciśnienia tętniczego.

Występowanie nadciśnienia tętniczego różniło się istotnie w poszczególnych grupach wiekowych — od 5% w grupie 18–30 lat do 59% w grupie osób powyżej 64 roku życia [13].

Nadciśnienie tętnicze stanowi istotny modyfikowalny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Poprawa kontroli wartości ciśnienia tętniczego mogłaby istotnie wpłynąć na dalszą redukcję śmiertelności z powodu chorób układu krążenia, która w ostatniej dekadzie XX wieku zmniejszyła się o 25–30% [13].

Nadciśnienie tętnicze a ryzyko powikłań narządowych

W dużych opracowaniach epidemiologicznych wskazuje się na liniowy wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych już od wartości ciśnienia tętniczego 115/75 mm Hg, przy czym każde podwyższenie ciśnienia o 20/10 mm Hg podwaja to ryzyko [14].

W badaniu SYST-EUR w grupie pacjentów przyjmujących placebo podwyższenie wartości SBP w nocy o każde 5 mm Hg powodowało zwiększenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu o 80% [15]. Zależności tej nie obserwowano w grupie aktywnie leczonej przeciwnadciśnieniowo.

Spośród chorób układu sercowo-naczyniowego udar mózgu jest schorzeniem, w którym nadciśnienie tętnicze stanowi główny czynnik ryzyka. Co roku udar mózgu występuje u 30,9 mln ludzi na całym świecie i jest przyczyną zgonu około 4 mln osób. W Stanach Zjednoczonych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym udar mózgu stanowi drugą przyczynę zgonów, częstszą od zawału serca. W Stanach Zjednoczonych w 2002 roku na leczenie udaru mózgu i schorzeń bezpośrednio z nim związanych wydano ponad 49 mld USD [16].

W krajach Unii Europejskiej u około 7,8 mln osób w wieku 55–80 lat występuje nadciśnienie tętnicze współistniejące z przerostem lewej komory serca. W tej grupie chorych stosowanie terapii hipotensyjnej może zapobiec około 125 000 pierwszych udarów mózgu w okresie 5,5 roku [17].

W Polsce w 2000 roku choroby sercowo-naczyniowe były przyczyną 48% wszystkich zgonów. Najczęstszymi przyczynami były choroba niedokrwienna serca (30%) i udar mózgu (23%). Co piąty zgon wystąpił przedwcześnie, czyli u osób poniżej 65 roku życia [13].

Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego

Według europejskich standardów leczenia nadciśnienia tętniczego, główne korzyści osiągnąć dzięki farmakoterapii nadciśnienia tętniczego wynikają ze zmniejszenia podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego. Wybór leków z pięciu podstawowych klas (leków moczopędnych, β -adrenolityków, antagonistów wapnia, inhibitorów konwertazy angiotensyny [ACE, *angiotensin-converting enzyme*] i antagonistów receptora angiotensyny II) powinien się opierać na indywidualnych wskazaniach do leczenia [18].

W metaanalizie Staessena i wsp. [19], obejmującej ponad 62 tysiące pacjentów i pięć grup leków hipotensyjnych (leki moczopędne i β -adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory ACE i α -adrenolityki), wykaza-

no podobną skuteczność hipotensyjną i zbliżony wpływ na odległe powikłania sercowo-naczyniowe wszystkich stosowanych leków. Według autorów decydujące znaczenie ma odpowiednie obniżenie ciśnienia tętniczego, a wybór leku ma charakter drugorzędny.

W ramach projektu *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists* na podstawie 29 randomizowanych badań (162 341 pacjentów) oceniono wpływ stosowania różnych klas leków hipotensyjnych na ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz zgonu. W badaniach z grupą kontrolną stosującą placebo stwierdzono, że inhibitory ACE redukowały ryzyko powikłań o 22%, natomiast antagoniści wapnia — o 18%. Antagoniści receptorów angiotensyny charakteryzowali się redukcją ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych wyższą o 10% w porównaniu z innymi lekami. Uzyskanie niższych wartości docelowych ciśnienia tętniczego w terapii hipotensyjnej powodowało większą redukcję ryzyka. Nie wykazano znamienych różnic w częstości poważnych powikłań sercowo-naczyniowych między stosowaniem inhibitorów ACE, antagonistów wapnia, leków moczopędnych i β -adrenolityków [20].

Leki pierwszego wyboru, stosowane w standardowych dawkach, charakteryzują się porównywalną skutecznością hipotensyjną, zwykle nieznacznie przekraczającą 50%, co oznacza, że w monoterapii prowadzą do normalizacji ciśnienia u co drugiego leczonego pacjenta [21]. U większości chorych w dużych programach badawczych należy stosować co najmniej dwa leki hipotensyjne w celu osiągnięcia pełnej normalizacji ciśnienia tętniczego. Wiąże się to z koniecznością uzyskania odpowiedniego obniżenia ciśnienia tętniczego, zwłaszcza u chorych ze współistniejącą cukrzycą i niewydolnością nerek, u których pożądane docelowe wartości ciśnienia tętniczego są niższe niż dla ogólnej populacji. Na podstawie systematycznego przeglądu, porównującego wyniki monoterapii i leczenia skojarzonego, obejmującego ponad 55 000 chorych, wykazano, że stosowanie dwóch leków hipotensyjnych powoduje addycyjny efekt hipotensyjny, podczas gdy ryzyko działań niepożądanych wzrasta w mniejszym stopniu [22].

W metaanalizie 354 randomizowanych badań, obejmującej porównawczą ocenę leków hipotensyjnych należących do różnych grup, stosowanych osobno i w stałych połączeniach, wykazano, że wszystkie zastosowane leki podobnie obniżały ciśnienie tętnicze. Ponadto ich połączenie wywierało działanie addycyjne, co zwiększało skuteczność hipotensyjną, ograniczając jednocześnie częstość działań niepożądanych [23].

W Polsce w 2002 roku 59% chorych z nadciśnieniem tętniczym przyjmowało inhibitory ACE (najczęściej enalapril). Ponadto 40% pacjentów stosowało leki β -adrenolityczne, 34% pacjentów — antago-

nistów wapnia oraz 24% pacjentów — leki moczopędne. Preparaty rezerpiny oraz inne leki przeciwnadciśnieniowe były stosowane sporadycznie [13]. Od 1988 roku zwiększyło się stosowanie przez lekarzy w Polsce leków z grupy inhibitorów ACE, a także antagonistów wapnia, natomiast zmniejszyła się popularność leków moczopędnych. Ponadto obserwuje się praktycznie całkowite zaniechanie stosowania przez lekarzy w Polsce preparatów rezerpiny, a także innych leków przeciwnadciśnieniowych starszej generacji.

Wybór leków hipotensyjnych zależy od wielu czynników, takich jak: wiek, płeć, profil metaboliczny, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, preferencje pacjenta, doświadczenie lekarza oraz koszty.

Rola odpowiedniej współpracy (compliance) w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego

Chorych z nadciśnieniem tętniczym można podzielić na świadomych i nieświadomych swojej choroby. Osoby nieświadome z oczywistych względów nie stosują żadnego leczenia. Wśród pacjentów świadomych konsekwencji zdrowotnych nadciśnienia tętniczego można wyróżnić osoby, które przyjmują leki hipotensyjne i osoby niestosujące farmakoterapii. W tej ostatniej grupie znajdują się zarówno osoby pierwotnie nieleczone, jak i chorzy, którzy nie rozpoczęli zaleconego leczenia, lub którym wstępnie zalecono tylko modyfikację stylu życia [24].

Pacjenci leczeni farmakologicznie osiągają pożądane wartości ciśnienia tętniczego lub ich nie uzyskują. Chorych ze złą kontrolą ciśnienia można zakwalifikować do grupy przestrzegającej zalecenia lekarskie lub do grupy niestosującej się do nich.

Sukces terapii hipotensyjnej głównie zależy od czasu trwania i systematyczności stosowania odpowiedniej dawki zaleconego leku. Nieprzestrzeganie ścisłych zaleceń związanych z przyjmowaniem leku może wynikać z nieregularnego dawkowania lub stosowania niewłaściwej dawki, lub zaniechania terapii.

Wśród pacjentów prawidłowo stosujących zalecane leki nieskuteczność terapii może wynikać ze złego prowadzenia leczenia przez lekarza lub z oporności nadciśnienia tętniczego na leczenie (stosowanie co najmniej 3 leków nie powoduje normalizacji ciśnienia tętniczego) [25].

Leczenie nadciśnienia tętniczego zależy głównie od lekarzy rodzinnych i ich współpracy z pacjentami. Decydujące znaczenie w osiągnięciu sukcesu terapeutycznego ma znajomość przyczyn niepowodzeń związanych z terapią nadciśnienia tętniczego, szczególnie tych uzależnionych od zastosowanych

leków. W badaniu przeprowadzonym przez Ambrosioni i wsp. [26], obejmującym 1 290 789 Włochów, nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 19,7% badanych. U 65,3% chorych z nadciśnieniem tętniczym stosowano monoterapię. Najczęściej przepisywano inhibitory ACE, antagonistów wapnia, β -adrenolityki, leki moczopędne i α -adrenolityki. W leczeniu skojarzonym dotyczącym dwóch leków najczęściej stosowano połączenie inhibitora ACE z lekiem moczopędnym. Sześćdziesiąt sześć procent leczonych przez lekarzy rodzinnych zaprzestało przyjmowania leków lub zmieniło lek na inny. Za dwie główne przyczyny zmiany terapii lekarze uznali niedostateczną redukcję wartości ciśnienia tętniczego i wystąpienie działań niepożądanych. Pacjenci podawali odwrotną kolejność przyczyn. Częstość działań niepożądanych lekarze ocenili na 10–20% w zależności od stosowanego leku, podczas gdy wśród osób leczonych 69% odnotowało wystąpienie takich objawów. **Zdaniem lekarzy, wiele czynników wpływa na złą współpracę z pacjentem: skomplikowany system przyjmowania leków, ryzyko działań niepożądanych, zapominanie przyjmowania leków, brak akceptacji zachorowania na chorobę przewlekłą i związanej z tym potrzeby długotrwałego stosowania farmakoterapii [26].**

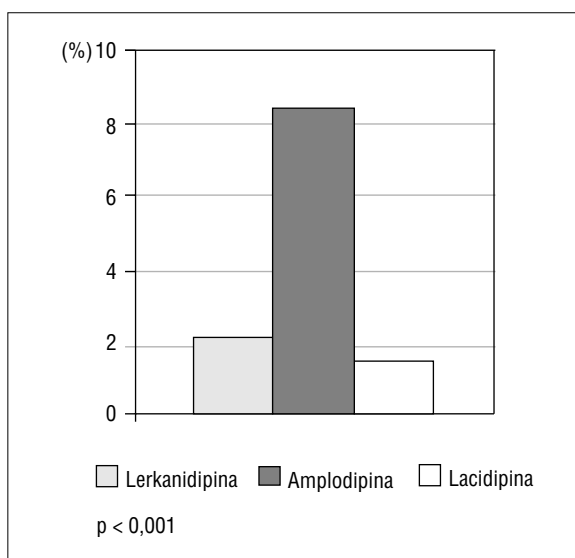
Wystąpienie działań niepożądanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego stanowi istotny element w kontynuacji pierwotnej farmakoterapii. Leonetti i wsp. [27] analizowali efekt hipotensyjny i tolerancję leków podczas stosowania lerkanidipiny, amlodipiny i lacidipiny u chorych powyżej 60 roku życia. Po 6 miesiącach obserwacji 226 spośród 828 pacjentów zakończyło udział w badaniu (26% w grupie leczonej lerkanidipiną, 31% w grupie otrzymującej amlodipinę i 26% w grupie leczonej lacidipiną). W końcowej analizie stwierdzono, że działania niepożądane wystąpiły u 109 osób (26%) stosujących lerkanidipinę, u 56 (28%) przyjmujących amlodipinę i 45 (22%) w grupie leczonej lacidipiną. Z powodu działań niepożądanych (obrzęki kostek) zaprzestano leczenia u 2,1% badanych w grupie leczonej lerkanidipiną, u 8,5% w grupie otrzymującej amlodipinę i u 1,4% w grupie otrzymującej lacidipinę (ryc. 1, tab. I).

We wnioskach autorzy podkreślili podobną skuteczność hipotensyjną trzech badanych leków przy lepszej tolerancji lacidipiny i lerkanidipiny niż amlodipiny. Ma to bezpośredni wpływ na lepszą współpracę z pacjentem i kontynuację leczenia w tym przewlekłym schorzeniu [27].

W innym badaniu dotyczącym antagonistów wapnia stwierdzono, że działania niepożądane częściej występowały u osób stosujących amlodipinę (48%) niż u osób leczonych lacidipiną (28%), przy jednocześnie większej redukcji ciśnienia tętniczego u osób przyjmujących lacidipinę [28].

Caro i wsp. [29] przeprowadzili analizę skuteczności leczenia hipotensyjnego. Ogólną liczbę 79 591 pacjentów podzielono na dwie grupy: grupę osób wcześniej leczonych (27 364) oraz grupę osób z nowo zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym (52 227). Badano ciągłość rozpoczętej terapii za pomocą leków pochodzących z różnych klas: leku moczopędnego, β -adrenolityku, antagonisty wapnia i/lub inhibitora ACE. Między 12 a 54 miesiącem leczenia zaobserwowano zmniejszenie przyjmowania leków z 78% do 46% w grupie z nowo zdiagnozowanym nadciśnieniem oraz redukcję z 97% do 82% w grupie z wcześniej ustalonym rozpoznaniem. Wśród pacjentów z nowo wykrytym nadciśnieniem, którzy przyjmowali inhibitory ACE, w 6 miesiącu badania leki z tej klasy przyjmowało 89%, a w 54 miesiącu tylko 53%. Dla β -adrenolityków analogiczne odsetki wynosiły odpowiednio 80% i 40%. We wnioskach stwierdzono, że wśród pacjentów z nowo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym trudniej jest kontynuować leczenie. Pacjenci najczęściej zaprzestają leczenia niedługo po jego rozpoczęciu. Podczas trwania leczenia coraz mniejszy odsetek chorych z niego rezygnuje. Duże znaczenie w systematycznym przyjmowaniu leków ma lek pierwszego wyboru, co potwierdzono także w innych badaniach [29].

Jak wynika z wielu badań [24–31], spośród czynników wpływających na stosowanie leków zgodnie z zaleceniami lekarskimi najistotniejsze znaczenie ma charakterystyka pacjentów (wiek, płeć, nowo wykryte nadciśnienie tętnicze, współwystępowanie chorób



Rycina 1. Wystąpienie działań niepożądanych (obrzęki kostek) a zaprzestanie leczenia przez pacjentów (na podstawie [27])

Figure 1. Adverse effects (ankle swelling) and treatment discontinuation (according to [27])

Tabela I. Wystąpienie działań niepożądanych (na podstawie [27])**Table I.** Adverse effects (according to [27])

	Lerkandipina (n = 420)	Amlodipina (n = 200)	Lacidipina (n = 208)	n
Obrzęk	9,3	19	4,3	< 0,001
Ból głowy	4,8	2,5	3,9	NS
Oslabienie	3,8	3,0	2,9	NS
Zawroty głowy (<i>vertigo</i>)	2,9	4,5	1,4	NS
Palpitacje	2,6	1,5	4,3	NS
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	1,9	3,5	1,9	NS
Uderzenia krwi do głowy	2,9	2,5	2,9	NS
Tachykardia	1,7	0,5	0,5	NS

dodatkowych) oraz klasa stosowanych leków hipotensyjnych (**nowsze preparaty o łatwym dawkowaniu poprawiają współpracę pacjenta z lekarzem**).

Brak współpracy ze strony pacjenta przejawia się głównie niesystematycznym przyjmowaniem leków, co najczęściej wiąże się ze skomplikowanym dawkowaniem, działaniami niepożądanymi oraz ceną leku.

Szczególnie istotne znaczenie ma dialog lekarza z pacjentem na temat podstawowych informacji o chorobie, celach leczenia i ewentualnych następstwach źle kontrolowanego nadciśnienia tętniczego. W badaniu PENT wykazano najlepszą kontrolę ciśnienia w ośrodkach wiejskich, a najgorszą — w wielkomiejskich, co może potwierdzać rolę dobrej współpracy pacjenta z lekarzem [6].

Koszty leczenia nadciśnienia tętniczego

Analizując koszty związane z nadciśnieniem tętniczym, należy uwzględnić koszty leczenia samego nadciśnienia tętniczego oraz jego powikłań.

Koszty bezpośrednio związane z leczeniem to wydatki na leki, badania diagnostyczne, konsultacje lekarskie, hospitalizacje, leczenie działań niepożądanych itd., natomiast koszty pośrednie są związane z absencją chorobową w pracy, kosztami utraconego czasu pracy, zarobków, a także wydatkami poniesionymi przez członków rodziny chorego.

Porównując wyniki analiz farmakoekonomicznych między poszczególnymi krajami, należy uwzględnić różnice w epidemiologii i kosztach leczenia.

W większości krajów wysoko uprzemysłowionych koszty leczenia nadciśnienia pochłaniają systematycznie zwiększające się wydatki z budżetu systemu ochrony zdrowia. W Stanach Zjednoczonych w 2003

roku na leczenie nadciśnienia tętniczego i jego powikłań wydano około 37,2 mld USD [32]. Na bezpośrednie koszty składały się wydatki związane z hospitalizacjami (5,1 mld), opieką pielęgniarską (3,6 mld), specjalistycznymi konsultacjami lekarskimi (9,2 mld), medyczną opieką domową (1,5 mld) i lekami hipotensyjnymi (17,8 mld). Nieuwzględnienie nadciśnienia tętniczego jako wtórnej lub współistniejącej przyczyny zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego może zaniżyć powyższe koszty.

Wydatki na leki przeciwnadciśnieniowe w Stanach Zjednoczonych stanowiły 47,8% kosztów bezpośrednich w 2003 roku i wzrosły o 14,8% w porównaniu z 2002 rokiem [33]. Wzrost ten jest spowodowany zmianami demograficznymi (starzenie się populacji), większą dostępnością do nowych technologii oraz rozszerzeniem wskazań do leczenia farmakologicznego [34].

Koszty ściśle związane z nadciśnieniem tętniczym stanowią tylko 21% kosztów całkowitych. Pozostałą część stanowią koszty powikłań sercowo-naczyniowych (27%) i chorób związanych z nadciśnieniem tętniczym [25].

Skutkiem leczenia nadciśnienia są także wysokie koszty pośrednie wynikające z utraty produktywności oraz obniżenia wydajności pracy z powodu choroby lub stosowanych leków. W 2003 roku w Stanach Zjednoczonych koszty pośrednie spowodowane nadciśnieniem tętniczym i krótkotrwałą absencją w pracy wyniosły 7,0 mld USD, natomiast koszty wynikające ze zwiększonej i przedwczesnej śmiertelności — 6,1 mld USD [35].

Na podstawie wyników programu PENT obliczono średni roczny koszt całkowity przypadający na jednego pacjenta rocznie, leczonego z powodu nadciśnienia tętniczego [36]. Dane farmakoekonomiczne

ne zebrano dla populacji 9286 pacjentów. Koszty leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce oszacowano na około 14 miliardów PLN rocznie. Większość tych kosztów (1152 PLN/pacjent/rok — 73,4%) stanowią bezpośrednie koszty medyczne. Udział kosztów leków w całkowitych kosztach terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce wynosi zaledwie około 10%. Pozostałe bezpośrednie koszty medyczne to: konsultacje lekarskie (31%), hospitalizacje (21%), badania laboratoryjne i diagnostyczne (11%). Pośrednie koszty stanowią 26,6% (418 PLN/pacjent/rok) kosztów całkowitych [36].

Obciążenie społeczne kosztami związanymi z występowaniem nadciśnienia tętniczego, oszacowane dla polskich warunków, znacznie przewyższa wartości otrzymane w Stanach Zjednoczonych. W Polsce wydatki na leki stanowiły znamienne mniejszy odsetek całkowitych wydatków w porównaniu z kosztami opieki medycznej i kosztami pośrednimi. Ponadto **nie wiadomo, jaki jest koszt związany z niewykrytym i nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym. Zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych (zawał serca, niewydolność serca, udar mózgu, niewydolność nerek) oraz zwiększona śmiertelność z powodu schorzeń układu sercowo-naczyniowego to kolejne, związane z nadciśnieniem tętniczym, czynniki wpływające na powstawanie dodatkowych kosztów, stanowiących obciążenie ekonomiczne zarówno dla systemu ochrony zdrowia, jak i dla całego społeczeństwa.**

Koszty nieskutecznej farmakoterapii nadciśnienia tętniczego w aspekcie *noncompliance* (niestosowania się chorych do zaleceń lekarskich)

Farmakoterapia przeciwnadciśnieniowa stanowi istotny czynnik redukcji chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, wpływający na koszty leczenia nadciśnienia tętniczego oraz jego powikłań. Istotne znaczenie ma analiza stosunku kosztów leczenia powikłań źle kontrolowanego nadciśnienia tętniczego do korzyści wynikających ze skutecznej terapii hipotensyjnej. Z powyżej przytoczonych wyników badań epidemiologicznych i klinicznych wynika, że mimo intensywnych działań prozdrowotnych na rzecz chorych z nadciśnieniem tętniczym efekty ich leczenia są wciąż niezadowalające.

Różnica między stopniem wypełniania zaleceń lekarskich w badaniach klinicznych a ich realizacją obserwowaną w codziennej praktyce ukazuje faktyczną

skalę skutków nieskutecznej farmakoterapii nadciśnienia tętniczego. Mimo że precyzyjna analiza konsekwencji terapeutycznych złej kontroli nadciśnienia wymaga znajomości interakcji między przyczyną braku kontroli nadciśnienia, stopniem zaawansowania choroby a właściwościami farmakodynamicznymi stosowanego leku, za główną przyczynę nieskutecznego leczenia uważa się niewłaściwe leczenie farmakologiczne [37]. Jego skutkami jest większa liczba i większe koszty hospitalizacji z powodu nadciśnienia tętniczego i chorób z nim związanych oraz zmniejszona produktywność i jakość życia.

Zapobieganie nadciśnieniu tętniczemu opiera się na wdrażaniu kolejnych etapów postępowania. Pierwszy etap stanowi profilaktyka pierwotna, mająca na celu modyfikację czynników ryzyka wpływających na rozwój nadciśnienia tętniczego. Profilaktyka wtórna stanowi połączenie leczenia farmakologicznego, zmiany stylu życia i innych metod leczenia po ustaleniu rozpoznania nadciśnienia tętniczego. Terapia na tym etapie jest ukierunkowana na kontrolę nadciśnienia tętniczego w celu zmniejszenia ryzyka związanego z wystąpieniem chorób sercowo-naczyniowych. Ostatni etap dotyczy pacjentów, u których wystąpiły choroby sercowo-naczyniowe. We wszystkich etapach koszty zależą od liczby i rodzaju zastosowanej terapii. Interesujący jest fakt, że wydatki na profilaktykę pierwotną i wtórną nadciśnienia tętniczego stanowią pewien rodzaj inwestycji mającej na celu redukcję kosztów na ostatnim etapie postępowania z pacjentami, u których wystąpiły choroby układu sercowo-naczyniowego.

Obciążenie budżetu systemu ochrony zdrowia z powodu nieefektywnego leczenia nadciśnienia tętniczego jest sumą wydatków związanych z brakiem, ograniczeniem lub niewłaściwym stosowaniem leków hipotensyjnych (profilaktyka wtórna).

Obciążenie ekonomiczne spowodowane niewłaściwie leczonym nadciśnieniem tętniczym można w pełni oszacować, porównując je z kosztami prawidłowo leczonego nadciśnienia (pełna świadomość choroby i stosowanie się do zaleceń lekarskich).

McCombs i wsp. oceniali wpływ systematycznego przyjmowania leków hipotensyjnych na koszty leczenia [38]. W grupie obejmującej 6419 pacjentów po 12 miesiącach terapii hipotensyjnej 86% chorych nie kontynuowało leczenia. Spowodowało to wzrost wydatków z budżetu o 873 USD w przeliczeniu na pacjenta na rok. Koszty były nieznacznie mniejsze wśród pacjentów wcześniej niehospitalizowanych (673 USD), lecz znamienne wyższe u 14% pacjentów, u których w wywiadach stwierdzono wcześniejszy pobyt w szpitalu (1840 USD). Wyniki badania wskazały na obecność związku kontroli nadciśnienia tętniczego z reali-

zają zaleconego leczenia oraz bezpośrednią korelację między niewypełnianiem zaleceń lekarskich a wzrostem wydatków systemu ochrony zdrowia [38].

Jones i wsp. [39] obliczyli koszt związany z zaprzestaniem leczenia lub zmianą leku w populacji 7741 pacjentów w wieku powyżej 40 lat, którym zalecono stosowanie przynajmniej jednego leku hipotensyjnego spośród leków moczopędnych, β -adrenolityków, antagonistów wapnia i inhibitorów ACE. Wydatki na leki, wizyty u lekarzy rodzinnych i hospitalizacje wyniosły łącznie 76,5 mln GBP, z czego w grupie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia lub zmienili zapisane leki, wydatki wyniosły 26,9 mln GBP. Zwiększenie wydatków zależało od klasy stosowanych leków i wieku chorych. **Autorzy sugerowali, że w przypadku leków o podobnej skuteczności hipotensyjnej zmniejszenia kosztów należy upatrywać w stosowaniu preparatów powodujących mniejszą liczbę działań niepożądanych. Efektem dobrej tolerancji stosowanych leków byłaby lepsza współpraca z chorym i większe prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia [39].**

Związek niskiej efektywności leczenia nadciśnienia tętniczego z liczbą kontrolnych wizyt lekarskich jest kontrowersyjny. Wielu autorów uważa, że **kontrolowane nadciśnienie tętnicze prowadzi do ograniczenia liczby wizyt i wydłużenia odstępu czasu między nimi, co może stanowić źródło oszczędności budżetowych.** Wśród innych panuje pogląd, że wizyty lekarskie wpływają na poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich i świadomości choroby, a tym samym na kontrolę nadciśnienia tętniczego. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w latach 1996–1997 wykazano związek złej kontroli nadciśnienia ze zwiększeniem wydatków na leki i wizyty lekarskie [40]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu *Caring for Hypertension on Initiation: Costs and Effectiveness* (CHOICE) [41]. Natomiast Stason [42] wskazał na częstsze wizyty kontrolne, krótszy czas oczekiwania na nie i dłuższy czas konsultacji jako czynniki poprawiające kontrolę ciśnienia.

Dane z *Pennsylvania Medicaid Management Information System* potwierdziły lepszą współpracę z chorymi w zakresie przyjmowania leków z grupy inhibitorów ACE (dobra współpraca rzędu 35%) i antagonistów wapnia (35%) niż β -adrenolityków (29%) i leków moczopędnych (15%). Koszt leczenia zależał od stopnia realizacji zaleceń farmakoterapeutycznych. W przypadku pacjentów regularnie przyjmujących leki wynosił on 341 USD na rok, wśród chorych stosujących leki niezgodnie z zaleceniami lekarskimi — 694 USD, wśród osób nieregularnie przyjmujących leki — 735 USD, a wśród osób leczących się okazjonalnie — 2142 USD na rok (tab. II).

Zwiększenie wydatków zaobserwowano w przypadkach współwystępowania niewydolności nerek i niedokrwienia mięśnia sercowego [43].

Mullins i wsp. [44] porównali wydatki na opiekę zdrowotną pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, przyjmujących leki przeciwbólowe w grupach z kontrolowanym i niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Stwierdzili, że spośród 9805 pacjentów (średnia wieku 49,8 roku) u 2523 (25,73%) nadciśnienie tętnicze było źle kontrolowane. Średnie całkowite, roczne wydatki z budżetu były znamienne większe w grupie z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (średnio o 2568 USD). Koszty związane z wizytami na izbach przyjęć i hospitalizacjami pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem przewyższały o odpowiednio 9,3% i 28% wydatki na pacjentów z kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. W grupie z kontrolowanym nadciśnieniem wydatki związane z rozpoczęciem przyjmowania leków przeciwbólowych podniosły koszty o 1972 USD, natomiast w grupie z niekontrolowanym nadciśnieniem — aż o 2961 USD. Większe wydatki ponoszone na leczenie chorych ze źle kontrolowanym nadciśnieniem, po uwzględnieniu wszystkich współzmiennych, potwierdzono w analizie regresji liniowej także dla okresu przed przyjmowaniem leków przeciwbólowych [44].

Koszty powikłań niewłaściwie kontrolowanego nadciśnienia tętniczego

Nieskuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego powoduje zwiększenie śmiertelności w wyniku wzrostu częstości powikłań sercowo-naczyniowych. Koszty ich leczenia wielokrotnie przewyższają nakłady finansowe przeznaczone na profilaktykę i leczenie nadciśnienia tętniczego.

Tabela II. Koszt leczenia a stopień realizacji zaleceń farmakoterapeutycznych (na podstawie [43])

Table II. Treatment cost and the degree of compliance

Chorzy	Koszt leczenia 1 pacjenta/ /rok/USD
Regularnie przyjmujący leki	341
Stosujący leki niezgodnie ze wskazaniami lekarskimi	694
Nieregularnie przyjmujący leki	735
Leczący się okazjonalnie	2142

Poprawa rokowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym najczęściej wynika ze stopniowego uzyskiwania prawidłowych norm ciśnienia tętniczego. Ostatnie wyniki badania *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE) wskazują na znamiennej redukcję incydentów sercowo-naczyniowych związaną z intensywną terapią hipotensyjną u chorych z nadciśnieniem tętniczym z grupy wysokiego ryzyka [45]. W wyniku intensywnego leczenia nadciśnienia tętniczego uzyskano zmniejszenie liczby udarów mózgu i zgonów o odpowiednio 36 i 53 na 15 000 pacjentów. Oszczędności uzyskane dzięki uniknięciu udaru mózgu wyniosły 4003 USD, natomiast zgonu z powodu dowolnej przyczyny — 2742 USD w przeliczeniu na jednego chorego [45].

Na podstawie badania *Hypertension Optimal Treatment* (HOT), obejmującego 18 790 pacjentów w wieku 50–80 lat, ze średnim DBP powyżej 105 mm Hg, Jonson ocenił bezpośrednie koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawał serca i udar mózgu) oraz śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych [46]. Pacjentów randomizowano do podgrup o docelowej wartości DBP wynoszącego ≤ 90 , ≤ 85 i ≤ 80 mm Hg osiąganych dzięki leczeniu felodipiną w odpowiednich schematach. Intensywne obniżenie ciśnienia tętniczego zmniejszało częstość powikłań, która była najniższa przy wartości średniego DBP wynoszącego 82,6 mm Hg. Intensyfikacja leczenia hipotensyjnego prowadziła do wzrostu kosztów leków i wizyt lekarskich. Zwiększony koszt leczenia był jednak częściowo zrównoważony przez redukcję kosztów hospitalizacji z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Udowodniono opłacalność intensywnego leczenia nadciśnienia tętniczego w stosunku do jego kosztów, szczególnie u chorych na cukrzycę. Częstość powikłań sercowo-naczyniowych nie różniła się istotnie w podgrupach, a koszt zapobiegnięcia jednemu głównemu incydentowi sercowo-naczyniowemu oszacowano na 41 600–477 400 SEK [46].

Mullins i wsp. [32] przeprowadzili analizę kosztów hospitalizacji i opieki ambulatoryjnej związanych z czterema głównymi powikłaniami nadciśnienia tętniczego (zawałem serca, niewydolnością serca, udarem mózgu i niewydolnością nerek) w Stanach Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii, Francji, Hiszpanii, Niemczech, Włoszech, Kanadzie i Australii.

Sumy wydatków w walucie danego kraju przeliczono na USD za pomocą parytetu siły nabywczej pieniądza (PPP, *purchasing power parity*), a następnie uwzględniając stopę inflacji i wykorzystując indeks *Medical Component of the Consumer Price Index* (MCPI), otrzymano wartości w USD w 2000 roku. Stwierdzono dużą rozbieżność w kosztach w poszczególnych krajach. Koszty hospitalizacji i opieki

ambulatoryjnej z powodu zawału serca w Stanach Zjednoczonych (średnio 21 282 USD) ponad 2-krotnie przewyższyły wydatki w innych krajach. Najwyższe i najniższe koszty związane z hospitalizacją stwierdzono w Stanach Zjednoczonych (18 817 USD) i w Wielkiej Brytanii (1346 USD). Najwyższe i najniższe koszty związane z roczną opieką ambulatoryjną po zawał serca stwierdzono we Włoszech (5725 USD) i w Australii (681 USD).

Wydatki związane z niewydolnością serca stanowiły we wszystkich krajach 10–20% całkowitych kosztów nadciśnienia tętniczego w Stanach Zjednoczonych (28 058 USD), za wyjątkiem Francji (gdzie były znacząco wyższe i wyniosły 71 855 USD). W Wielkiej Brytanii i Australii koszty hospitalizacji były blisko połowę niższe (odpowiednio 1970 USD i 2332 USD), natomiast w Hiszpanii, Niemczech i Włoszech koszty były zbliżone do kosztów w Stanach Zjednoczonych (4476 USD). Wyjątek stanowiła Francja, gdzie wydatki na opiekę ambulatoryjną (68 271 USD) były prawie 3-krotnie wyższe niż w Stanach Zjednoczonych (23 582 USD).

Najwyższe koszty leczenia szpitalnego udaru mózgu stwierdzono w Kanadzie (23 109 USD), następnie w Stanach Zjednoczonych (16 415 USD) i w Hiszpanii (7703 USD). Na opiekę ambulatoryjną nad chorymi po udarze mózgu najwięcej wydano w Stanach Zjednoczonych (31 694 USD), Francji (14 118 USD) i Australii (12 744 USD). Najniższe koszty hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych stwierdzono w Wielkiej Brytanii (odpowiednio 2607 USD i 606 USD).

Koszty hospitalizacji z powodu niewydolności nerek (bez transplantacji) wyniosły w Hiszpanii 6082 USD, w Stanach Zjednoczonych 6000 USD i we Włoszech 5192 USD. Najniższe koszty odnotowano w Wielkiej Brytanii (2231 USD) i Australii (1745 USD). Koszty opieki ambulatoryjnej były najwyższe w Wielkiej Brytanii (46 147 USD) oraz w Niemczech (44 589 USD).

Całkowity koszt leczenia niewydolności nerek (bez transplantacji) w Wielkiej Brytanii (48 378 USD) i w Niemczech (48 304 USD) był wyższy niż w Stanach Zjednoczonych (44 825 USD). Był to jedyny przypadek, w którym koszty leczenia w co najmniej jednym kraju były wyższe niż koszty poniesione w Stanach Zjednoczonych.

Hospitalizacja z powodu niewydolności nerek wraz z ich transplantacją spowodowała wzrost kosztów w Stanach Zjednoczonych do 84 855 USD. Suma ta była większa od łącznej kwoty leczenia niewydolności nerek wraz z transplantacją (hospitalizacja i opieka ambulatoryjna) w porównaniu z innymi krajami. Koszty hospitalizacji w Niemczech wyniosły 54 556 USD, we Włoszech — 47 977 USD, natomiast w Wielkiej Bryta-

nii — 13 016 USD, a w Australii — 12 467 USD. Koszty opieki ambulatoryjnej nad chorymi po transplantacji nerek były najwyższe w Stanach Zjednoczonych (48 152 USD), Francji (15 265 USD) i w Niemczech (12 590 USD), a najniższe w Wielkiej Brytanii (4774 USD). Całkowity koszt leczenia w Stanach Zjednoczonych (133 007 USD) był co najmniej 2-krotnie wyższy niż w pozostałych krajach.

W analizie kosztów procedur diagnostyczno-terapeutycznych wykazano, że często były one znacznie tańsze w wielu krajach niż w Stanach Zjednoczonych. Na przykład koszty pomostowania aortalno-wieńcowego, konsultacji lekarskich, badania echokardiograficznego, podstawowych badań laboratoryjnych, cewnikowania jam serca i rezonansu magnetycznego były średnio niższe o 20–50% niż w Stanach Zjednoczonych. Także niektóre procedury, jak: fizykoterapia, opieka w warunkach domowych, angiografia, badanie tomografii komputerowej, były tańsze [32].

Wyniki powyższych badań przedstawiają skalę nakładów finansowych związanych z leczeniem powikłań nadciśnienia tętniczego w różnych krajach. Stanowią one punkt odniesienia dla analiz farmakoekonomicznych dotyczących stosowania poszczególnych leków hipotensyjnych i ich skuteczności. Mimo ewidentnych różnic między narodowymi systemami ochrony zdrowia, badania ułatwiają określenie czynników wpływających na efektywność leczenia nadciśnienia tętniczego. Głęboka wiedza w tym zakresie jest nieodzownym elementem skutecznej polityki zdrowotnej.

Podsumowanie

Obciążenie ekonomiczne spowodowane nieskutecznością leczenia nadciśnienia tętniczego stanowi istotny problem, zarówno z powodu szerokiego rozpowszechnienia tej choroby, jak i kosztów wynikających z niewłaściwego jej kontrolowania. **Nieskuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego zwiększa śmiertelność w wyniku wzrostu częstości powikłań sercowo-naczyniowych. Koszt ich leczenia wielokrotnie przewyższa nakłady finansowe przeznaczone na profilaktykę i leczenie nadciśnienia tętniczego.**

Niestosowanie się pacjenta z nadciśnieniem tętniczym do zaleceń lekarza wiąże się ze **zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych (zawał serca, niewydolność serca, udar mózgu, niewydolność nerek), jak i ze zwiększoną śmiertelnością z powodu schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Są to czynniki wpływające na powstawanie w przyszłości dodatkowych kosztów, stanowiących obciążenie**

ekonomiczne zarówno dla systemu ochrony zdrowia, jak i dla całego społeczeństwa. Przywrócenie prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego za pomocą skutecznego leczenia, dobrze tolerowanych leków o prostym schemacie dawkowania, może zapobiec zwiększaniu ekonomicznych obciążeń systemu opieki zdrowotnej i społeczeństwa.

Streszczenie

Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego stanowi istotny czynnik redukcji chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, wpływający na całkowite koszty nadciśnienia tętniczego oraz jego powikłań. Analiza stosunku kosztów leczenia źle kontrolowanego nadciśnienia tętniczego do korzyści wynikających ze skutecznej terapii hipotensyjnej dostarcza informacji o wielkości obciążeń systemu ochrony zdrowia. Jednym z wielu elementów wpływających na efektywność leczenia jest dobra współpraca chorego i lekarza. Wpływa ona bezpośrednio na redukcję powikłań, których leczenie wielokrotnie przewyższa nakłady finansowe przeznaczone na terapię nadciśnienia tętniczego.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, współpraca, koszty leczenia

Nadciśnienie Tętnicze 2006, tom 10, nr 6, strony 551–560.

Piśmiennictwo

1. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. i wsp. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223.
2. Hajjar I., Kotchen T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003; 290: 199–206.
3. Rywik S. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego z uwzględnieniem badań prowadzonych w Polsce. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2001; 105 (supl.): 253–256.
4. The WHO MONICA Project. Geographical variation in the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 35–64 years. *World Health Stat. Q.* 1987; 10 (2): 171–184.
5. Rywik S., Davies C., Pająk A. i wsp. Poland and US Collaborative Study on Cardiovascular Epidemiology: Hypertension in the community. Prevalence, treatment and control of hypertension in the Pol-MONICA Project and the US Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ann. Epidemiol.* 1988; 8: 3–13.
6. Polakowska M., Piotrowski W., Włodarczyk P. i wsp. Program epidemiologiczny oceniający częstość nadciśnienia tętniczego w Polsce w populacji osób dorosłych — badanie PENT Część I. Charakterystyka częstości i stopień kontroli nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2002; 6: 157–166.
7. Kannel W.B. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am. J. Cardiol.* 2000; 15: 251–255.

8. Witkowska M. Izolowane naciśnienie skurczowe — niezależny czynnik zagrożenia powikłaniami sercowo-naczyniowymi. *Naciśnienie Tętnicze* 2000; 4: 201–207.
9. SHEP cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
10. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757–764.
11. Szczęch R., Bieniaszewski L., Furmański J. i wsp. Ocena częstości, świadomości i skuteczności leczenia naciśnienia tętniczego wśród uczestników akcji „Mierz ciśnienie raz w roku”. *Naciśnienie Tętnicze* 2000; 4: 27–37.
12. Tendera M., Kozakiewicz K., Bartnik M., Malecka-Tendera E. Występowanie głównych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie 41 927 osób objętych akcją prewencji pierwotnej w Polsce Południowej (Southern Poland Epidemiological Surveys — SPES). *Wiad. Lek.* 2001; 54: 292–303.
13. www.natpol.pl
14. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. i wsp. Prospective Studies Collaboration: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
15. Pringle E., Phillip S.C., Thijs L. i wsp. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J. Hypertens.* 2003; 21: 2251–2257.
16. Mancia G. Prevention and treatment of stroke in patients with hypertension. *Clin. Ther.* 2004; 26: 631–648.
17. Dahlof B., Burke T.A., Krobot K. i wsp. Population impact of losartan use on stroke in the European Union (EU): projections from the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 367–373.
18. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for The Management of Hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 151–183.
19. Staessen J.A., Wang J.G., Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305–1315.
20. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively — designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–1535.
21. Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C. i wsp. Single drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 914–921.
22. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br. Med. J.* 2003; 326: 1427–1435.
23. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K. i wsp. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427–1431.
24. Hughes D.A., Bagust A., Haycox A. i wsp. Accounting for noncompliance in pharmaco-economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 1185–11897.
25. Hodgson T.A., Cai L. Medical care expenditure for hypertension, its complications, and its comorbidities. *Med. Care* 2001; 39: 599–615.
26. Ambrosioni E., Leonetti G., Achille C. i wsp. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. *J. Hypertens.* 2000; 18: 1691–1699.
27. Leonetti G., Magnani B., Achille C. i wsp. Tolerability of Long-Term Treatment With Lercanidipine Versus Amlodipine and Lacidipine in Elderly Hypertensives. *AJH* 2002; 15: 932–940.
28. Lombardo D., Raimondi F. Efficacy and Safety Evaluation of Lacidipine Compared with Amlodipine in Mild-to-Moderate Hypertensive Patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 23 (supl. 5): S98–S100.
29. Caro J.J., Salas M., Speakman J.L. i wsp. Persistence with treatment for hipertension in actual practice. *CMAJ* 1999; 160: 31–37.
30. Degli Esposti L., Degli Esposti E., Valpiani G. i wsp. A retrospective, population-based analysis on persistence with antihypertensive drug therapy in primary care practice in Italy. *Clin. Ther.* 2002; 24: 1347–1357.
31. Degli Esposti E., Sturani A., Di Martino M. Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 439–444.
32. Mullins C.D., Sikirica M., Seneviratne V. i wsp. Comparison of Hypertension-Related Costs from Multinational Clinical Studies. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 1001–1014.
33. American Heart Association. 2002 heart and stroke statistical update. Dallas (TX): American Heart Association, 2001.
34. Moser M. “Cost containment” in the management of hypertension. *Ann Intern. Med.* 1987; 107: 107–109.
35. American Heart Association. 2003 heart and stroke statistical update. Dallas (TX): American Heart Association, 2002.
36. Hermanowski T., Jaworski R., Czech M. i wsp. Ocena kosztów związanych z występowaniem naciśnienia tętniczego w Polsce (PENT). *Naciśnienie Tętnicze* 2001; 5: 83–91.
37. Gerth W.C. Compliance and persistence with newer antihypertensive agents. *Curr. Hypertens. Rep.* 2002; 4: 424–433.
48. McCombs J.S., Nichol M.B., Newman C.M. i wsp. The costs of interrupting antihypertensive drug therapy in a Medical population. *Med. Care* 1994; 32: 214–226.
39. Jones J.K., Gorkin L., Lian J.R. i wsp. Discontinuation of and changes in the treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of United Kingdom population. *BMJ* 1995; 311: 293–295.
40. Paramore L.C., Haltren M.T., Lapuerta P. i wsp. Impact of poorly controlled hypertension on healthcare resource utilization and cost. *Am. J. Manag. Care* 2001; 7: 389–398.
41. Lauperta P., Simon T., Smitten A. i wsp. Assessment of the association between blood pressure control and health care resource use. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1773–1782.
42. Stason W.B. Effectiveness and costs of veteran affairs hypertension clinics. *Med. Care* 1994; 32: 1197–1215.
43. Rizzo J.A., Simons R.W. Variations in compliance among hypertensive patients among drug class: implications for health care costs. *Clin. Ther.* 1997; 19: 1446–1457.
44. Mullins C.D., Shaya F.T., Flowers L.R. i wsp. Health care cost of analgesic use in hypertensive patients. *Clin. Ther.* 2004; 26: 285–293.
45. Radensky P., Thakker K., Tang S. i wsp. Avoiding adverse cardiovascular outcomes with prompt blood pressure control: an economic analysis based on the valsartan antihypertensive long-term use evaluation (VALUE) trial. *AJH* 2005; 18: A72.
46. Jönsson B., Hansson L., Stålhammer N.-O. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. *J. Int. Med.* 2003; 253: 472–480.