

Terapia hipotensyjna a przestrzeganie zaleceń

Antihypertensive therapy and compliance

Summary

Arterial hypertension remains a major cardiovascular risk factor in industrialized countries. Despite the fact that there are constantly improving treatments available, only one third of patients have their blood pressure normalized by treatment. The reason for the unsatisfactory blood pressure control is poor therapeutic compliance with antihypertensive treatment. The definition and methods of evaluation of compliance are presented in this article. Factors influencing compliance are discussed as well as strategies for compliance improvement for the clinicians.

key words: arterial hypertension, compliance, antihypertensive therapy

Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 3, pages 217–227.

Nadciśnienie tętnicze i jego powikłania narządowe i naczyniowe stanowią jedno z najpoważniejszych zagrożeń dla zdrowia i życia w społeczeństwach krajów uprzemysłowionych [1]. Stopień tego zagrożenia koreluje z wysokością ciśnień skurczowego i rozkurczowego [2]. W klasycznej już metaanalizie MacMahona wykazano liniową zależność pomiędzy wysokością ciśnienia tętniczego a powikłaniami nadciśnienia [3]. Normalizacja ciśnienia istotnie zmniejsza liczbę zachorowań i zgonów z powodu nadciśnienia i jego powikłań [4]. W dużych badaniach klinicznych wykazano, że leczenie hipotensyjne pozwala uzyskać normalizację ciśnienia u większości pacjentów [4, 5]. Na przykład w badaniu *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) spadek ciśnienia rozkurczowego poniżej 90 mm Hg uzyskano u ponad 90% pacjentów w trakcie 3,6-letniej obserwacji [6]. Niestety, najnowsze amerykańskie badania epidemiologiczne wykazują, że odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego udaje się uzyskać tylko u niespełna 30% pacjentów przyjmujących leki hipotensyjne [7]. W Polsce odsetek ten jest jeszcze

mniejszy i wynosi 5–15% [8]. Za główną przyczynę niezgodności wyników uzyskanych w dużych programach terapeutycznych, a stwierdzanych w codziennej praktyce klinicznej uważa się nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych [9]. Brak dobrej współpracy pacjenta z opiekującym się nim lekarzem jest zjawiskiem częstym — co najmniej 50% chorych z nadciśnieniem tętniczym nie przyjmuje leków hipotensyjnych zgodnie z zaleceniami, co ostatecznie prowadzi do nieskuteczności działań hipotensyjnych i wszystkich niekorzystnych następstw z tym związanych [10].

Definicja

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (*compliance*) można zdefiniować jako stopień, w jakim pacjent stosuje się do zaleceń lekarskich dotyczących zarówno modyfikacji stylu życia i diety, jak i sposobu przyjmowania przepisanych leków oraz przestrzegania terminów wizyt kontrolnych [11]. Do ilościowej oceny przestrzegania zaleceń służy kilka wskaźników, spośród których najczęściej stosowanymi są: stopień przestrzegania zaleceń w odniesieniu do przyjmowania poszczególnych dawek (odsetek dawek przyjętych w stosunku do przepisanych, obliczany jako całkowita liczba zarejestrowanych zdarzeń przyjęcia leku/łączna liczba przepisanych dawek \times 100%) oraz odsetek dni, w których przyjęto właściwą liczbę dawek, obliczany jako całkowita liczba dni z zarejestrowanymi zdarzeniami przyjęcia leku zgodnie z zaleceniami/łączna liczba dni monitorowania \times 100% [11, 12]. W leczeniu nadciśnienia tętniczego minimalny stopień przestrzegania zaleceń konieczny do osiągnięcia odpowiedniej kontroli ciśnienia wynosi 80% [13].

W celu określenia stopnia przestrzegania zaleceń stosuje się również pochodne opisanych wyżej

wskaźników, takie jak przestrzeganie zaleceń przy uwzględnieniu momentu przyjęcia leku, kiedy jest zdefiniowany przedział czasowy, w którym lek powinien zostać przyjęty (najczęściej jest to okres $24 \pm \pm 6$ h), oraz stopień przestrzegania zaleceń określony jako przyjmowanie leku przez co najmniej 6 dni w tygodniu. Stosuje się również różne wartości progowe, które pozwalają rozgraniczyć pacjentów na przestrzegających i nie przestrzegających zaleceń terapeutycznych [11, 12].

Metody oceny

Istnieje kilka sposobów oceny przestrzegania zaleceń terapeutycznych, wykorzystywanych głównie w badaniach klinicznych [11, 12]. Dotychczas nie opracowano jednak metody, która pozwoliłaby na precyzyjny pomiar przestrzegania zaleceń i którą można by było uznać za złoty standard. Obecnie stosuje się metody farmakologiczne, kliniczne i fizyczne. Metody farmakologiczne polegają na oznaczaniu stężenia leków hipotensyjnych lub ich metabolitów w surowicy krwi lub w moczu. Wiarygodne są również pomiary znaczników biochemicznych zawartych w tabletkach. Metody farmakologiczne charakteryzują się większą czułością i swoistością — stopień przestrzegania zaleceń obliczany przy użyciu tych metod jest większy niż określany innymi sposobami, ale nie nadają się one do zastosowania w codziennej praktyce [14].

Metody kliniczne obejmują ocenę kliniczną lekarza prowadzącego, ocenę przestrzegania terminów wizyt kontrolnych, stosowanie kwestionariuszy itp. [11, 12]. Zgłaszanie się pacjenta w wyznaczonym terminie na badanie kontrolne może być wskaźnikiem przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Chorzy włączeni do programów lekowych są szczególnie dobrze zmotywowani, czego potwierdzeniem jest właśnie przestrzeganie terminów wizyt kontrolnych. I tak w badaniu *Medical Research Council* (MRC) nie więcej niż 5% pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej placebo wycofało się z badania w trakcie 5-letniej obserwacji [15]. Opierając się na danych uzyskanych w dużych badaniach klinicznych, można oszacować, że 1 na 4 pacjentów zaprzestanie przyjmować zaleczone leki w ciągu 3 lat od pierwszej wizyty [16]. Trudno jednak ekstrapolować dane uzyskane z tych obserwacji na populację pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych przez lekarzy praktyków zgodnie z ogólnie przyjętymi standardami.

Brak normalizacji ciśnienia tętniczego w trakcie terapii hipotensyjnej nie może być dowodem na nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych [11]. Jakikolwiek lek, nawet stosowany regularnie, jest nie-

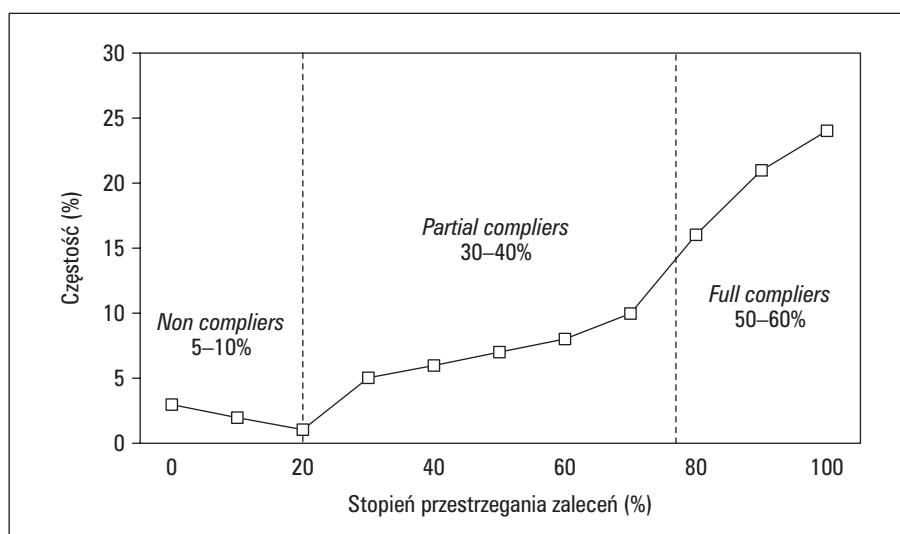
skuteczny niemal u połowy pacjentów. Nawet u chorych dobrze współpracujących możliwy jest brak odpowiedzi na złożoną, wielolekową terapię hipotensyjną. Występowanie typowych dla danego leku działań, takich jak na przykład zwolnienie czynności serca po zastosowaniu β -adrenolityku, może stanowić dowód na to, że przepisane leki zostały przyjęte [11]. Nie dostarcza to jednak informacji na temat dynamiki przestrzegania zaleceń, a co więcej, nie potwierdza dobrej współpracy pacjenta z lekarzem.

Najprostszym sposobem oceny przestrzegania zaleceń terapeutycznych jest wywiad z pacjentem dotyczący sposobu zażywania przepisanych leków [11]. Sposób ten jest niewskazany w wypadku chorych zapewniających o stosowaniu się do zaleceń, niemniej jednak nabiera on znaczenia, jeśli pacjent dobrowolnie przyznaje się do nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych. Niestety, lekarze niechętnie podejmują dyskusję ze swoimi chorymi o przestrzeganiu zaleceń, ponieważ stanowi ona ich zdaniem potencjalne źródło konfliktu. Pytanie pacjenta wprost wydaje się szczególnie efektywne, jeśli jest on leczony regularnie przez lata przez tego samego lekarza, co pozwala zbudować dobrą relację pacjent–lekarz.

Metody fizyczne to liczenie tabletek lub zastosowanie systemów liczących tabletki [11]. Liczenie tabletek w celu monitorowania przestrzegania zaleceń terapeutycznych stosowano w badaniach klinicznych. Jednak szybko wykazano, że metoda ta prowadzi do zawyżenia wyników, ponieważ pacjenci mogą celowo pozbywać się tabletek przed zwrotem opakowania lekarzowi [17]. Dlatego też metody tej nie zaleca się już w celu oceny stopnia przestrzegania zaleceń — odzwierciedla ona jedynie złą współpracę chorego [11].

Obiektywną weryfikację przestrzegania zaleceń terapeutycznych umożliwiają natomiast elektroniczne systemy monitorujące (*MEMS, Medication Event Monitoring System*) [11, 13, 18, 19]. Zostały one wprowadzone w 1986 roku i są uważane za najlepszą obecnie metodę oceny współpracy pacjenta z lekarzem. Elektroniczne urządzenie monitorujące ma postać pojemnika z lekiem, którego pokrywa zawiera mikroprocesor rejestrujący datę i godzinę otwarcia pojemnika. Każde otwarcie pojemnika jest równoważne z przyjęciem leku. System MEMS pozwala nie tylko na ocenę stopnia przestrzegania zaleceń, ale dostarcza także informacji o odstępach czasu pomiędzy poszczególnymi dawkami, jak również o zmianie w sposobie przestrzegania zaleceń w czasie. Ograniczeniami tej metody są koszt i ścisła zależność pomiędzy otwarciem pojemnika z lekiem a przestrzeganiem zaleceń.

Dzięki MEMS można było określić model przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania le-



Rycina 1. Krzywa rozkładu przestrzegania zaleceń
Figure 1. Compliance distribution curve

ków hipotensyjnych w populacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie [20]. Krzywa rozkładu przestrzegania zaleceń w tej grupie chorych ma kształt zbliżony do krzywej J, jest podobna do krzywej rozkładu przestrzegania zaleceń w populacji chorych z jaskrą, padaczką oraz niewydolnością serca i pozwala wyodrębnić trzy grupy pacjentów (ryc. 1). Zdecydowaną większość (50–60%) stanowią pacjenci dobrze współpracujący, którzy całkowicie przestrzegają zaleceń terapeutycznych. Określa się ich mianem *full compliers*. Skrajnie odmienną grupę (30–40%) stanowią pacjenci nieprzestrzegający zaleceń, określanymi mianem *non compliers*. Pośrodku znajduje się grupa pacjentów częściowo przestrzegających zaleceń, tak zwani *partial compliers*. Są to chorzy, którzy zdają sobie sprawę z konieczności współpracy z lekarzem, ale nie potrafią konsekwentnie, w ciągły sposób stosować się do zaleceń [21]. Stopień przestrzegania zaleceń w tej grupie chorych wynosi 60–75% [20]. Biorąc pod uwagę rozkład kontroli ciśnienia tętniczego, można przyjąć, że grupa „nadciśnienie wykryte, nieleczone” to w dużej mierze pacjenci *non compliers*, dla których krótka próba podjęcia leczenia jest tylko samousprawiedliwieniem [21]. Chorzy ci wymagają przede wszystkim edukacji. Grupy, w których dobór terapii hipotensyjnej może być ważny w aspekcie przestrzegania zaleceń, to dwie pozostałe grupy [21]. W grupie *partial compliers* — każdy błąd w terapii może zmniejszyć stopień przestrzegania zaleceń. W wypadku pacjentów *full compliers* tylko bezproblemowa, skuteczna terapia pozwoli na utrzymanie tego stanu. Natomiast każdy problem, jak na przykład utrzymywanie się

dolegliwości mimo leczenia, objawy niepożądane, spadek jakości życia, może powodować zmiany w sposobie przyjmowania przepisanych leków, a nawet niestosowanie się do zaleceń.

Przyczyny słabej współpracy

Istnieje wiele przyczyn niestosowania się do zaleceń [11]. Można je podzielić na zależne od charakterystyki pacjenta i choroby oraz zależne od charakterystyki leczenia (tab. I). Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym mają szczególne problemy, związane z naturą ich choroby. Wielu z nich nie zdaje sobie sprawy z jej istoty, ryzyka, jakie się z nią wiąże, oraz konieczności leczenia do końca życia. Brak subiektywnego poczucia choroby oraz brak natychmiastowych konsekwencji przerwania leczenia powoduje, że chorzy ci nie znajdują motywacji do podjęcia i kontynuacji terapii. U wielu osób nadciśnienie tętnicze rozpoznaje się na przełomie 4. i 5. dekady życia, a więc w okresie, w którym zaczynają występować objawy zagrażające utratą vitalności i aktywności, i rozpoznanie nadciśnienia często wywołuje silną reakcję odrzucenia. Ponadto rozpoznanie nadciśnienia wiąże się ze znacznym zagrożeniem społecznym i ekonomicznym (jak utrata pracy, ubezpieczenie, impotencja), co może utrudnić akceptację rozpoznania i podjęcia walki z problemem.

Leczenie nadciśnienia ma wszystkie cechy terapii utrudniającej stosowanie się do zaleceń [11]. Na przestrzeganie zaleceń dodatkowo negatywnie wpływa konieczność wielokrotnego przyjmowania leków

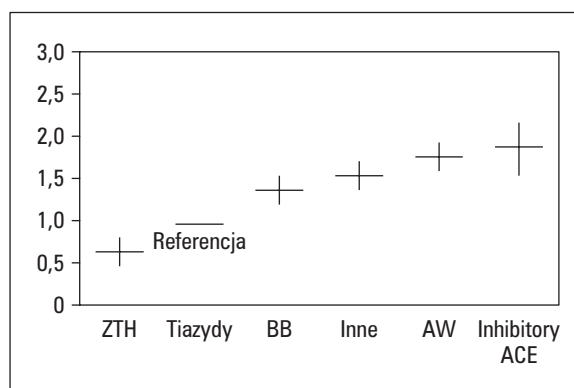
Tabela I. Przyczyny nieprzebrzegania zaleceń

Table I. Causes of non-compliance

Przyczyny nieprzebrzegania zaleceń terapeutycznych
Zależne od charakterystyki chorego i choroby
Brak zaufania do lekarza
Przewlekły przebieg choroby
Brak subiektywnego poczucia choroby
Brak natychmiastowych skutków przerwania leczenia
Zapominanie o przyjęciu leków
Sklonność do samokontroli i samoleczenia
Izolacja społeczna
Choroba psychiczna
Zależne od charakterystyki leczenia
Złe zrozumienie zaleceń
Konieczność długotrwałego leczenia
Skomplikowany sposób przyjmowania leków
Rozczarowanie nieskutecznością terapii
Działania uboczne leków
Pogorszenie jakości życia
Wysoki koszt terapii
Konieczność modyfikacji stylu życia
Niewyznaczenie terminów wizyt kontrolnych
Długi czas oczekiwania w przychodni

w ciągu dnia. Wystąpienie objawów ubocznych związanych z terapią, jak również jej nieskuteczność, bywa częstą przyczyną przerwania leczenia. Nie bez znaczenia jest również koszt terapii [22]. Problem ten jest szczególnie istotny w wypadku pacjentów bez objawów, bez powikłań narządowych i chorób współistniejących.

Jak widać, część przyczyn nieprzebrzegania zaleceń terapeutycznych, takich jak: nieskuteczność, objawy uboczne, jakość życia, a nawet zapominanie, jest ściśle związana z wyborem terapii hipotensyjnej. Potwierdza to metaanaliza Monane, która wykazała, że wybór leku pierwszego wyboru w terapii nadciśnienia tętniczego wpływa na przestrzeganie zaleceń [23] (ryc. 2). Szansę na uzyskanie dobrej współpracy z pacjentem, stwierdzaną podczas terapii diuretykami, uznano za wartość referencyjną. Stosowanie wszystkich pozostałych grup leków hipotensyjnych w monoterapii wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą na dobrą współpracę pacjenta z lekarzem. Najlepsze pod tym względem okazały się inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-*



Rycina 2. Szansa dobrej współpracy ($\geq 80\%$) pacjenta w zależności od wyboru leku pierwszego rzutu. ZTH — złożona terapia hipotensyjna; BB — β -adrenolityki; AW — antagoniści wapnia, Inhibitory ACE — inhibitory konwertazy angiotensyny

Figure 2. Chances for good compliance ($\geq 80\%$) in relation to the choice of first line treatment: ZTH — combined therapy, BB — beta-blockers, AW — calcium antagonists, ACE — angiotensin-converting enzyme

-converting enzyme) i antagoniści wapnia, z kolei złożona terapia hipotensyjna negatywnie wpływała na przestrzeganie zaleceń.

Na akceptację terapii hipotensyjnej w bardzo dużym stopniu wpływa również jej efektywność. Nieskuteczność leczenia jest główną przyczyną nieprzebrzegania zaleceń, co więcej, może być w niektórych przypadkach interpretowana przez chorych jako rezultat braku umiejętności lekarza [11]. W przeprowadzonym przez Colhouna w pierwszej połowie lat 90. XX wieku badaniu, w którym analizowano dane dotyczące ponad 10 tysięcy chorych leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego przez lekarzy ogólnych w Wielkiej Brytanii, wykazano, że w ciągu miesiąca od pierwszej wizyty około 10% pacjentów przestało przyjmować zalecane leki [24]. Po 6 miesiącach odsetek chorych kontynuujących pierwotną terapię zmniejszył się do zaledwie 40–50%. Najczęstszą przyczyną braku współpracy była nieskuteczność leczenia. W innym badaniu, prowadzonym przez Ambrosioniego, który na podstawie ankiet ponad 1500 lekarzy przeanalizował przyczyny niepowodzeń leczenia hipotensyjnego w aspekcie przestrzegania zaleceń, zła kontrola ciśnienia była drugą co do częstości przyczyną świadomego odstawienia lub zmiany terapii hipotensyjnej [25].

Powszechnie wiadomo, że skuteczność hipotensyjna pięciu grup leków pierwszego wyboru zalecanych w monoterapii nadciśnienia jest podobna [11, 26]. Jest ona jednak stosunkowo niewielka [11, 27]. Ocenia się, że leki te stosowane w monoterapii obniżają ciśnienie tętnicze w stosunku do wartości wyjściowych przeciętnie o 4–8% [27]. Dlatego więc,

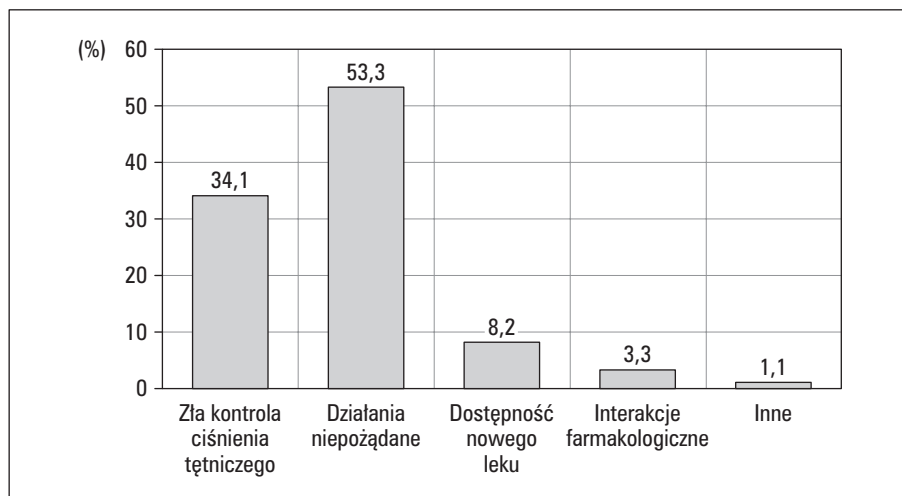
mimo dobrej odpowiedzi hipotensyjnej, u części chorych monoterapia nie normalizuje ciśnienia tętniczego. Analiza wyników dużych prób klinicznych przeprowadzonych w latach 90. XX wieku (HOT [*Hypertension Optimal Treatment Study*], SHEP [*Systolic Hypertension in the Elderly Program*], STOP I [*Swedish Trial in Old Patients*], Syst-Eur [*Systolic hypertension — Europe*], Syst-China [*Systolic hypertension — China*]) wykazała, że leki pierwszego wyboru stosowane w monoterapii obniżają ciśnienie u około 50–60% [6, 28–31]. Należy jednak podkreślić, że nie zawsze oznacza to jego powrót do wartości prawidłowych (< 140/90 mm Hg). W żadnej z wymienionych prób nie zakładano bowiem pełnej normalizacji ciśnienia. Na przykład w badaniu SHEP i Syst-Eur docelowe wartości ciśnienia skurczowego wynosiły odpowiednio poniżej 160 oraz poniżej 150 mm Hg [28, 30]. Takie wartości ciśnienia udało się osiągnąć za pomocą monoterapii u 50% chorych. Natomiast w trzech pozostałych badaniach monoterapia spowodowała spadek ciśnienia do wartości pożądaných u około 30% osób [6, 29, 31]. Biorąc pod uwagę te dane, jak również wyniki uzyskane z innych badań, można oszacować, że w przybliżeniu monoterapia obniża ciśnienie tętnicze do wartości docelowych co najwyżej w 30%. Czy zatem przyczyną tak słabej kontroli ciśnienia jest tylko monoterapia?

Mimo jednakowej ogólnej skuteczności różnych leków hipotensyjnych reaktywność poszczególnych chorych na różne leki może się istotnie różnić [32]. Odmienność reakcji może być spowodowana różnymi cechami charakterystyki chorego, takimi jak: wiek, rasa, profil hemodynamiczny czy hormonalny. Obserwację taką przeprowadzono w badaniu *Veterans Administrations* (VA) [33]. U wszystkich pacjentów najskuteczniejszy był antagonistą wapnia. Jednak po uwzględnieniu rasy i wieku pacjentów w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym rasy czarnej reakcję hipotensyjną na antagonistę wapnia stwierdzano w 64%, podczas gdy skuteczność inhibitorów ACE była dwukrotnie mniejsza i wynosiła 32%. Z kolei w grupie młodszych pacjentów rasy białej najskuteczniejszy był inhibitor ACE, a β -adrenolityk — w grupie pacjentów rasy białej w starszym wieku. Odpowiedź na diuretyk była lepsza u chorych rasy czarnej oraz u osób w wieku podeszłym.

Profesor Laragh opracował metodę podziału nadciśnienia tętniczego i doboru leków hipotensyjnych [34]. Podzielił on nadciśnienie w zależności od aktywności reninowej osocza na oporowe, reninozależne, oraz objętościowe, sodozależne. Pierwszy typ nadciśnienia występuje częściej u osób młodych, drugi u osób starszych. W nadciśnieniu wysokoreninowym skuteczniejsze są leki blokujące układ reni-

na-angiotensyna, czyli inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II (sartany) i β -adrenolityki, natomiast w nadciśnieniu niskoreninowym — leki zmniejszające objętość, a więc diuretyki i antagoniści wapnia. Na podstawie opisanej metody Laragh dokonał analizy skuteczności leczenia w badaniu *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment To Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) [35]. W ciągu pierwszych 3 miesięcy skuteczność monoterapii była niewielka i wynosiła mniej niż 30% [36]. Przyczyną złej kontroli ciśnienia było jego zdaniem nieuwzględnienie typu nadciśnienia. Inhibitory ACE otrzymywali również pacjenci z nadciśnieniem niskoreninowym, a diuretyk i antagonistę wapnia pacjenci z nadciśnieniem oporowym, co po przeliczeniu daje skuteczność 30%. Natomiast gdyby pacjentów zakwalifikować do właściwej grupy, to znaczny osoby z nadciśnieniem oporowym do grupy otrzymującej inhibitory ACE, a osoby z nadciśnieniem objętościowym do grupy otrzymującej diuretyk lub antagonistę wapnia, to skuteczność wzrosłaby do 62%. Niestety, schemat przyjmowania leków hipotensyjnych w Polsce w zależności od wieku słabo ilustruje te różnice patofizjologiczne [8].

Objawy uboczne to jeden z głównych powodów świadomej rezygnacji lub ograniczenia przyjmowania leków hipotensyjnych przez pacjentów (ryc. 3) [25]. Spośród działań niepożądanych podstawową przyczyną odstawienia diuretyku jest hipokaliemia, ale w tym przypadku o zaprzestaniu stosowania leku decydują przede wszystkim lekarze świadomi zagrożeń związanych z tym objawem ubocznym [25]. Nasilenie się hipokaliemii zależy od dawki diuretyku [11, 32]. Ponadto hipokaliemia jest nasilana przez nadmierną podaż sodu oraz u osób ze zmniejszonymi zasobami całkowitego potasu w ustroju, co stwierdza się u wielu pacjentów w podeszłym wieku [32]. Obniżeniu stężenia potasu podczas terapii diuretykami można zapobiec poprzez zmniejszenie podaży sodu i zwiększenie podaży potasu w diecie oraz stosowanie najmniejszych skutecznych dawek [11, 32]. Jednoczesne podawanie z diuretykiem inhibitora ACE lub β -adrenolityku zmniejsza utratę potasu, nie zawsze jednak przeciwdziała rozwojowi hipokaliemii [32]. Jeżeli chory jest leczony przewlekle tiazydami, to suplementacja potasu, najlepiej w postaci chlorku, lub dodanie diuretyku oszczędzającego potas zwykle zapobiega rozwojowi hipopotasemii [37]. Drugim co do częstości objawem niepożądanym występującym w trakcie terapii diuretykami jest hiperurykemia [25]. Podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy występuje u około 30% chorych nieleczonych na nadciśnienie [38]. Terapia diuretykami zwiększa częstość hiperurykemii i może wywoływać napady dny



Rycina 3. Przyczyny odstawienia lub zmiany terapii hipotensyjnej

Figure 3. Causes of withdrawal or change of therapy

z roczną częstością wynoszącą 4,9% przy stężeniu kwasu moczowego w surowicy powyżej 9 mg% [39]. Dlatego też wszystkie diuretyki łącznie z indapamidem są przeciwwskazane w nadciśnieniu współistniejącym z dną moczanową [40]. W tej grupie chorych preferuje się natomiast inhibitory ACE, które obniżają stężenie kwasu moczowego w surowicy, oraz neutralnych pod tym względem antagonistów wapnia [40].

Główną przyczyną odstawienia β -adrenolityków jest zmęczenie [25]. Męczliwość i senność to najczęstsze działania niepożądane obserwowane podczas terapii β -adrenolitykami i mogą wystąpić u wszystkich chorych [32]. Objawy te występują również, chociaż z mniejszą częstością, podczas stosowania leków β_1 -selektywnych, bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej oraz bez właściwości wazodylatacyjnych [32]. Działaniem niepożądanym występującym rzadziej niż zmęczenie, ale mającym decydujący wpływ na współpracę pacjenta z lekarzem, są zaburzenia seksualne [25]. Dysfunkcja seksualna jest częstym problemem u mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym, zarówno leczonych, jak i nieleczonych [41, 42]. Prawdopodobnie nadciśnienie tętnicze *per se*, niezależnie od stosowanych leków, na drodze różnych mechanizmów negatywnie wpływa na funkcje seksualne [41, 42]. Terapia hipotensyjna dodatkowo zwiększa częstość zaburzeń seksualnych [43, 44]. Choć wiele leków wpływa na rozwój impotencji, uważa się, że to preparaty hipotensyjne najczęściej powodują zaburzenia erekcji [43]. Efekt ten może jednak w dużym stopniu mieć podłoże psychogenne [41, 42]. Już sama świadomość choroby, ryzyko z nią związane, konieczność przyjmowania leków do końca życia wywołują lęk i uczucie zagrożenia, które samodzielnie

lub w połączeniu z innymi czynnikami psychologicznymi zmniejszają stymulację seksualną, niezależnie od obecności choroby podstawowej. Mimo że do tej pory nie oceniono szczegółowo częstości zaburzeń seksualnych wywołanych działaniem leków hipotensyjnych, istnieją dowody na to, że leki moczopędne, β -adrenolityki, zwłaszcza nieselektywne, i leki działające ośrodkowo najczęściej wywołują działania niepożądane w zakresie sfery seksualnej [26, 41, 43, 44]. Zaburzenia seksualne rzadziej występują podczas terapii antagonistą wapnia lub inhibitorem ACE [26, 41, 43, 44]. Najrzadziej zaburzenia erekcji występują u chorych otrzymujących doksazosynę — α -adrenolityk [26, 41, 43, 44]. Co więcej, wyniki badania *Treatment of Mild Hypertension Study* (TOHMS) sugerują, że α -adrenolityki mogą wpływać na funkcje seksualne korzystniej niż placebo [26]. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły trudności z osiągnięciem i utrzymaniem erekcji, był istotnie mniejszy w grupie otrzymującej doksazosynę (odpowiednio 4,2 i 2,8%) w porównaniu z placebo (6,8%). Brakujące dane na temat wpływu sartanów na funkcje seksualne, choć wstępne doniesienia wskazują, że leki te mogą poprawiać te funkcje [45].

Kolejnym zagadnieniem związanym z objawami ubocznymi występującymi po β -adrenolitykach jest ich stosowanie u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Zwiększona aktywność współczulna chroni chorych predysponowanych do napadów skurczów drzewa oskrzelowego (astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc) przed skurczami oskrzeli. W tych stanach zwiększona blokada receptorów β_2 (ale także receptorów β_1 komórek tucznych w układzie oddechowym)

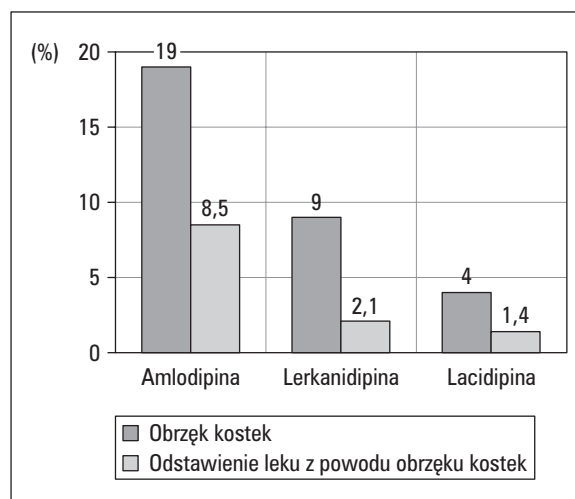
może usposabiać do ostrych napadów duszności [46]. Żaden z leków β -adrenolitycznych nie działa kardiowydźwiernie w takim stopniu, który umożliwiłby jego zastosowanie u chorych z astmą oskrzelową [46]. Natomiast przewlekła obturacyjna choroba płuc nie powinna stanowić bezwzględnie przeciwwskazania do stosowania leków β -adrenolitycznych, zwłaszcza jeśli się uwzględni 40-procentową redukcję śmiertelności w 2-letniej obserwacji chorych po zawale serca, w tym z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [47]. Skurcz oskrzeli po β -adrenolitykach zależy od dawki leku, ale reakcja może wystąpić nawet przy małej dawce [46]. Podczas stosowania kardioselektywnych β -adrenolityków napady duszności występują rzadziej, a w przypadku gdy wystąpią, łatwiej poddają się leczeniu wziewnym β -adrenomimetykiem [48].

Kaszel — najczęstsze działanie uboczne inhibitorów ACE skłaniające do zmiany terapii lub, co gorsza, do samowolnego odstawienia leku — ma również istotne znaczenie u pacjentów ze współistniejącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [25]. Kaszel jest efektem klasy i zależy od akumulacji bradykininy, choć nie wyklucza się udziału w jego mechanizmie innych mediatorów, takich jak substancja P i neurokinina A [49]. Jego częstość ocenia się na 10–20% i nie zależy ona od dawki [50]. Pojawia się częściej u kobiet i u pacjentów z niewydolnością układu sercowo-naczyniowego; szczególnie podatne są osoby ze współistniejącą astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, choć bywa to maskowane przyjmowaniem steroidów wziewnych [50, 51]. Kaszel może, choć nie musi, pojawić się wkrótce po rozpoczęciu terapii, ustępuje zwykle po kilku tygodniach po odstawieniu leku i powraca po ponownym włączeniu inhibitorów ACE [50–52]. Ponadto kaszel pojawiający się w trakcie terapii inhibitorem ACE może wywoływać duszność, a nawet napad astmy [51]. Choć kaszlowi można zapobiec, stosując inhibitory TXA₂ (nie dostępne w Polsce), najprostszą metodą rozwiązania problemu jest zastąpienie inhibitora ACE sartanem [53]. Podsumowując, inhibitory ACE i β -adrenolityki nie powinny być stosowane w terapii hipotensyjnej u pacjentów ze współistniejącą astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, jeżeli jedynym wskazaniem jest nadciśnienie tętnicze, a nie jego powikłania. Logicznym wyborem w tej grupie pacjentów wydaje się antagonistę wapnia, w razie nieskuteczności sartan, a w dalszej kolejności diuretyk.

Analiza Ambrosioniego wykazała, że najczęstszym objawem skłaniającym do odstawienia leku z grupy dihydropirydynowych antagonistów wapnia były obrzęki kostek [25]. Obrzęki te są następstwem rozszerzającego naczynia działania tych leków i występują częściej po dihydropirydynopochodnych antagonistach wap-

nia [32]. Leki nowszej generacji oraz postaci wolno uwalniające lek i długodziałające rzadziej wywołują objawy wynikające z rozszerzenia naczyń [32]. W 2002 roku ukazała się praca porównująca tolerancję trzech dihydropirydynowych pochodnych antagonistów wapnia — amlodipiny, lacidipiny i lerkanidipiny [54]. W grupie 838 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że przy porównywalnej skuteczności hipotensyjnej lipofilne pochodne dihydropirydynowe — lerkanidipina, a zwłaszcza lacidipina — rzadziej powodowały obrzęki kostek i pacjenci rzadziej odstawali te leki (ryc. 4). Amlodipina istotnie statystycznie częściej ($p < 0,001$) powodowała obrzęki kończyn (19%) niż lerkanidipina (9%) i lacidipina (4%). Odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię z powodu obrzęku kostek, był również istotnie statystycznie większy ($p < 0,001$) w grupie otrzymującej amlodipinę (8,5%) w porównaniu z grupą otrzymującą lerkanidipinę (2,1%) i lacidipinę (1,4%). Dane te są dobrym przykładem i dowodem na to, że na współpracę z pacjentem wpływa również wybór preparatu w obrębie grupy lekowej.

Kolejnym czynnikiem wpływającym na przestrzeganie zaleceń jest jakość życia [25]. Nie jest ona, wbrew powszechnemu przekonaniu, wyłącznie pochodną działań ubocznych leków. W trakcie terapii hipotensyjnej jakość życia jest wypadkową dwóch czynników — zmniejszenia dolegliwości związanych z nadciśnieniem tętniczym i ewentualnych działań ubocznych stosowanych leków [55]. Pacjent spodziewa się dobrej tolerancji leków i ustąpienia dotychczasowych objawów. Niestety, częsty zwłaszcza



Rycina 4. Porównanie tolerancji trzech dihydropirydynowych antagonistów wapnia

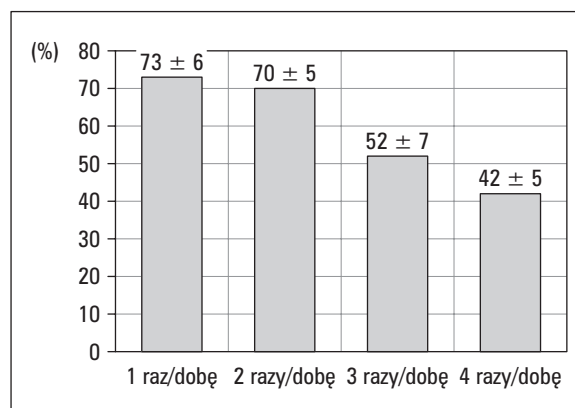
Figure 4. Comparison of the tolerability of three dihydropyridine calcium antagonists

cza u młodych osób brak subiektywnych objawów i poczucia choroby powoduje, że nawet niewielkie objawy uboczne leków wywołują negatywne reakcje pacjenta, jeśli nie są niczym skompensowane. Potwierdzają to badania populacyjne, które wykazują, że jakość życia w młodszych grupach wiekowych pacjentów nieleczonych jest wyższa niż u pacjentów leczonych hipotensyjnie [56]. Co więcej, nawet przy dobrej tolerancji leku samo skuteczne obniżenie ciśnienia może powodować pogorszenie samopoczucia i chęć odstawienia leku u zaadaptowanego chorego [55]. Choć jakość życia chorych na nadciśnienie jest gorsza od jakości życia osób zdrowych, to u zdecydowanej większości pacjentów, w tym również bez objawów, podjęcie jakiegokolwiek terapii hipotensyjnej korzystnie wpływa na jakość życia, przynajmniej w pierwszych miesiącach leczenia [57]. Poprawa jakości życia zależy przede wszystkim od stopnia kontroli ciśnienia tętniczego [57]. W badaniu HOT obniżenie ciśnienia rozkurczowego poniżej 80 mm Hg było bezpieczne i powodowało poprawę jakości życia [58]. W prospektywnym badaniu obejmującym ponad 1500 chorych na nadciśnienie leczonych farmakologicznie w warunkach ambulatoryjnych najwyższą jakość życia zaobserwowano przy wartościach ciśnienia skurczowego pomiędzy 120–140 mm Hg, a rozkurczowego pomiędzy 75–90 mm Hg [56]. Wykazano ponadto, że redukcja ciśnień skurczowego i rozkurczowego zwalnia proces pogarszania jakości życia u osób w wieku podeszłym, a nawet całkowicie go zatrzymuje. Ponieważ różne leki hipotensyjne charakteryzuje różny profil działań niepożądanych, istotne znaczenie dla jakości życia chorego ma właściwy wybór leku hipotensyjnego. Badania z ostatnich lat wskazują, że antagoniści wapnia i inhibitory ACE poprawiają jakość życia w dużo większym stopniu niż leki hipotensyjne innych klas [55, 57]. W cytowanym już badaniu najwyższą jakość życia wykazano u pacjentów otrzymujących antagonistę wapnia, następnie inhibitory ACE i β -adrenolityk [56]. Jakość życia była gorsza u chorych otrzymujących α -adrenolityki i diuretyki tiazydopodobne, a najgorzej oceniono działające ośrodkowo leki starszej generacji, wazodylatatory i diuretyki tiazydowe. Wykazano również istotne różnice pomiędzy poszczególnymi preparatami w każdej klasie terapeutycznej. Czynnikiem decydującym był czas działania leku — jakość życia była tym lepsza, im dłuższy był okres działania preparatu.

Wykazano, że leki długodziałające korzystnie wpływają na współpracę chorego [11]. Leki działające dłużej niż 24 godziny, w odróżnieniu od leków krótkodziałających, zapewniają całodobową kontrolę ciśnienia tętniczego, również w godzinach noc-

nych, co ma znaczenie na przykład dla regresji przerostu lewej komory [32]. Co więcej, zapobiegają niewłaściwej kontroli ciśnienia w razie pominięcia którejś z dawek, co jest zjawiskiem dość częstym w populacji pacjentów z nadciśnieniem [21]. Brak nagłych skoków ciśnienia we wczesnych godzinach rannych, kiedy występuje najwięcej epizodów sercowo-naczyniowych, łagodniejszy początek działania bez ryzyka hipotonii, a także możliwość stosowania leku w pojedynczej dawce dobowej pozytywnie wpływają na współpracę chorego [11]. Wykazano odwrotną zależność pomiędzy stopniem przestrzegania zaleceń a częstością dawkowania leku [59, 60]. Odsetek przyjętych dawek leku konieczny do uzyskania zadowalającej kontroli ciśnienia tętniczego wynosi 80% i więcej [61]. Stosowanie leku raz na dobę umożliwia uzyskanie takiej wartości [59, 60]. Wraz ze zwiększaniem częstości dawkowania odsetek ten spada. W większości badań zaobserwowano, że różnica w przestrzeganiu zaleceń pomiędzy dawkowaniem 1 i 2 razy na dobę jest niewielka, natomiast stopień przestrzegania zaleceń spada gwałtownie, jeśli częstość dawkowania wzrasta powyżej 2 razy na dobę [59, 60] (ryc. 5).

Kolejnym czynnikiem wpływającym na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych jest liczba stosowanych leków hipotensyjnych [32]. Wykazano odwrotną zależność pomiędzy liczbą stosowanych leków a zdyscyplinowaniem chorego [62]. Z drugiej strony, złożona terapia hipotensyjna zapewnia lepszą skuteczność kontroli ciśnienia tętniczego [27]. Racjonalne, zapewniające efekt addycyjny połączenie leków obniża ciśnienie o 8–15% (monoterapia, jak podano powyżej, 4–8%). Ocenia się, że terapia skojarzona normalizuje ciśnienie u około 70% pacjentów. Kolejnym argumentem przemawiającym za sto-



Rycina 5. Przestrzeganie zaleceń w zależności od częstości dawkowania leków hipotensyjnych

Figure 5. Compliance in relation to the number of doses per day

sowaniem złożonej terapii hipotensyjnej w kontekście poprawy współpracy pacjenta jest mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, wynikające ze stosowania mniejszych dawek oraz hamowania homeostatycznych mechanizmów kompensacyjnych [27]. Przykładem może być stymulacja układu renina-angiotensyna przez leki moczopędne, która nie tylko ogranicza skuteczność hipotensyjną tych leków, ale może być również odpowiedzialna za wystąpienie działań niepożądanych: zaburzeń elektrolitowych i metabolicznych. Dołączenie inhibitora ACE, hamującego układ renina-angiotensyna, pozwala nie tylko zwiększyć działanie hipotensyjne, ale również zmniejszyć wymienione wcześniej objawy uboczne lub im zapobiec. Innym przykładem jest przeciwstawny wpływ dihydropirydynowych antagonistów wapnia i β -adrenolityków na częstość akcji serca, co zapobiega ewentualnej tachykardii lub bradykardii. Wreszcie istnieją obserwacje wykazujące, że opisane obrzęki kostek po stosowaniu dihydropirydynowych antagonistów wapnia są rzadsze w przypadku skojarzenia tego leku z inhibitorem ACE.

Aktualne wytyczne JNC 7 (*Seventh Report Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*), WHO-ISH (*World Health Organization-International Society of Hypertension*), ESC/ESH (*European Society of Cardiology/European Society of Hypertension*) oraz PTNT (Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego) zgodnie przywiązują bardzo dużą wagę do współpracy pacjenta z lekarzem [63–66]. W badaniach populacyjnych wykazano, że nawet najskuteczniejsze leki przepisane przez doświadczonego lekarza zapewniają kontrolę tylko wtedy, kiedy chory ma motywację do ich zażywania. Motywacja rośnie, gdy pacjent ma dobre relacje z lekarzem i darzy go zaufaniem. Lekarz powinien udzielić pacjentowi pełnej i rzeczowej informacji o stanie jego zdrowia, ryzyku związanym z nadciśnieniem i jego powikłaniami oraz o sposobie leczenia, co nie może się ograniczać wyłącznie do omówienia zasad modyfikacji życia i farmakoterapii. Pacjenta należy również poinformować o niepożądanych efektach terapii oraz stworzyć mu warunki do aktywnego uczestnictwa w procesie leczenia. Lekarz i chory powinni wspólnie uzgodnić strategię terapii ukierunkowaną na pacjenta i jego potrzeby. Prosta, efektywna i niezbyt kosztowna metoda leczenia nie tylko motywuje chorego, ale również utwierdza go w postanowieniach dotyczących modyfikacji stylu życia i kontroli ciśnienia.

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze jest głównym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego w krajach uprzemysłowionych. Mimo coraz lepszych dostępnych metod leczenia normalizację ciśnienia tętniczego udaje się uzyskać tylko u 1/3 pacjentów przyjmujących leki hipotensyjne. Za przyczynę tej niezadowolającej kontroli ciśnienia tętniczego uważa się nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych dotyczących przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych. W artykule podano definicję oraz przedstawiono metody oceny przestrzegania zaleceń. Omówiono czynniki wpływające na stopień przestrzegania zaleceń, jak również metody poprawy współpracy chorego w praktyce klinicznej.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, przestrzeganie zaleceń, terapia hipotensyjna
Nadciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 3, strony 217–227.

Piśmiennictwo

1. Julius S. Current trends in the treatment of hypertension: a mixed picture. *Am. J. Hypertens* 1997; 10: S300–S305.
2. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. i wsp. Age-specific relevance of usual blood to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2000; 360: 1903–1913.
3. MacMahon S., Peto R., Cutler J. i wsp. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774.
4. MacMahon S., Rodgers A., Neal B., Chalmers J. Blood pressure lowering for the secondary prevention of myocardial infarction and stroke. *Hypertension* 1997; 29: 537–538.
5. Hoes A.W., Grobbee D.E., Lubsen J. Does drug treatment improve survival? Reconciling the trials in mild-to-moderate hypertension. *J. Hypertens* 1995; 13: 805–811.
6. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
7. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 2413–2446.
8. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp. Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL PLUS. W: Wićcek A., Kokot F. (red.). *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2002: 11–15.*
9. Mar J., Rodriguez-Artalejo F. Which is more important for the efficiency of hypertension treatment: hypertension stage, type of drug or therapeutic compliance? *J. Hypertens* 2001; 19: 149–155.
10. WHO. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003.

11. Waeber B., Burnier M., Brunner H.R. The problem of compliance with antihypertensive therapy. W: Mancina G. (red.). Manual of hypertension. London, Churchill Livingstone, 2002.
12. Garfield F.N., Caro J.J. Compliance and hypertension. Current Hypertension Reports 1999; 1: 502–506.
13. Guerrero D., Rudd P., Bryant-Kosling C., Middleton B.F. Antihypertensive Medication-Taking. Investigation of a simple regimen. Am. J. Hypertens. 1993; 6: 586–592.
14. Bittar N. Maintaining long-term control of blood pressure: the role of improved compliance. Clin. Cardiol. 1995; 18: III12–III16.
15. Medical Research Council. Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. Report of Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. Lancet 1981, ii: 539–543.
16. Degoulet P., Menard J., Vu H.A. i wsp. Factors predictive of attendance at clinic blood pressure control in hypertensive patients. Br. J. Med. 1983; 287: 88–93.
17. Van der Stichele: Measurement of patient compliance and the interpretation of randomized trials. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1991; 41: 27–35.
18. Eisen S.A., Woodward R.S., Miller D. i wsp. The effect of medication compliance on the control of hypertension. J. Gen. Intern. Med. 1987; 2: 298–305.
19. Lee J.Y., Kusek J.W., Greene P.E. i wsp. Assessing medication adherence by pill count and electronic monitoring in the African American Study of Kidney disease and hypertension (AASK) pilot study. Am. J. Hypertens. 1996; 9: 719–725.
20. Rudd P., Hagar R.W. Hypertension: Mechanisms, diagnosis, therapy. W: Topol E. (red.). Textbook of Cardiovascular Medicine. New York, Lippincott-Raven 1997.
21. Rudd P. Clinicians and patients with hypertension: Unsettled issues about compliance. Am. Heart J. 1995; 130: 572–579.
22. Shulman N.B., Porter R.S., Levinson R.M. i wsp. Impact of cost problems of morbidity in a hypertensive population. Am. J. Prev. Med. 1991; 7: 374–378.
23. Monane M., Bohn R.L., Gurwitz J.H. i wsp. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance: results from a population-based study in the elderly. Am. J. Hypertens. 1997; 10: 697–704.
24. Colhoun H., Dong W., Poulter N.R. Blood pressure screening, management and control in England: results from the health survey for England 1994. J. Hypertens. 1998; 16: 747–752.
25. Ambrosioni E., Leonetti G., Pessina A. i wsp. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. J. Hypertens. 2000; 18: 1691–1699.
26. Neaton J.D., Grimm R.H. Jr, Prineas R.J. i wsp. Treatment of mild hypertension study (TOMHS): final results. JAMA 1993; 270: 713–724.
27. Weir M.R. The rationale for combination versus single-entity therapy in hypertension. Am. J. Hypertens. 1998; 11: S163–S169.
28. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (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.
29. Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L. i wsp. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991; 338: 1281–1285.
30. 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-Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet 1997; 350: 757–764.
31. Liu L., Wang J.G., Gong L., Liu G., Staessen J.A., for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo for older Chinese patients with isolated systolic hypertension. J. Hypertens. 1998; 16: 1823–1829.
32. Kaplan N.M. Nadcisnienie Tetnicze. Wyd. I Polskie. M. Witkowska (red.). Urban & Partener, Wrocław 1998.
33. 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.
34. Laragh J.H. Laragh's 25 Lessons in Pathophysiology and 12 Clinical Pearls for Treating Hypertension: Closing Summary, Summary Abstract, and Table of Contents: Am. J. Hypertens. 2001; 14: 1173–1177.
35. Laragh J.H., Sealey J.E. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT. Am. J. Hypertens. 2003; 16: 407–415.
36. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 2002; 288: 2981–2997.
37. Schnaper H.W., Freis E.D., Friedman R.G. i wsp. Potassium restoration in hypertensive patients made hypokalemic by hydrochlorothiazide. Arch. Intern. Med. 1989; 149: 2677–2681.
38. Langford H.G., Blaufox M.D., Borhani N.O. i wsp. Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the hypertension detection and follow-up program. Arch. Intern. Med. 1987; 147: 644–649.
39. Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. Am. J. Med. 1987; 82: 421–426.
40. Tykarski A., Brzezinska U. Czy ingerencja leków hipotensyjnych w przemiany metaboliczne ma istotne znaczenie kliniczne? W: Więcek A., Kokot F. (red.). Postępy w nefrologii i nadcisnieniu tętniczym. Tom III. Medycyna Praktyczna, Kraków 2003: 61–66.
41. Bansal S. Sexual dysfunction in hypertensive men. A critical review of the literature. Hypertension 1988; 12: 1–20.
42. Jensen J., Lendorf A., Stimpel H. i wsp. The prevalence and etiology of importance in 101 male hypertensive outpatients. Am. J. Hypertens. 1999; 12: 271–275.
43. Papadopoulos C. Cardiovascular drugs and sexuality. A cardiologist's review. Arch. Intern. Med. 1980; 140: 1341–1345.
44. Kochar M., Mazur L.I., Patel A. Sexual dysfunction. Uncovering a connection with hypertension and antihypertensive therapy. Postgrad. Med. 1999; 106: 149–157.
45. Fogari R., Zoppi A., Polletti L. i wsp. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a cross-over study. Am. J. Hypertens 2001; 14: 27–31.
46. Tafreshi M.J., Weinacker A.B. β -adrenergic-blocking agents in bronchospastic diseases: a therapeutic dilemma. Pharmacotherapy 1999; 19: 974–978.
47. Freemantle N., Cleland J., Young P., Mason J., Harrison J. β -blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. Br. Med. J. 1999; 318: 1730–1737.
48. Lammers J.W.J., Folgering H.T.M., van Herwaarden C.L.A. Ventilatory effects of long-term treatment with pindolol and

- metoprolol in hypertensive patients with chronic obstructive lung disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1985; 20: 204–210.
49. Yeo W.W., Chadwick I.G., Kraskiewicz M. i wsp. Resolution of ACE inhibitor cough: changes in subjective cough and responses to inhaled capsaicin, intradermal bradykinin and substance-P. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 40: 423–429.
50. Goldszer R.C., Lilly L.S., Solomon H.S. Prevalence of cough during angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. *Am. J. Med.* 1988; 85: 887.
51. Simon S.R., Black H.R., Moser M. i wsp. Cough and ACE inhibitors. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 1698–1700.
52. Charlon V., Dollow S., Fidel J. i wsp. Reproducibility of angiotensin converting enzyme inhibitor induced cough: a double-blind randomized study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 39: 124–129.
53. Lacourcière Y., Brunner H., Irwin R. i wsp. Effects of modulators of the renin-angiotensin system on cough. *J. Hypertens* 1994; 12: 1387–1393.
54. Leonetti G., Magnani B., Pessina A.C. i wsp. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 1019–1020.
55. Roca-Cusachs A., Dalfo A., Badia X. i wsp. Relation between clinical and therapeutic variables and quality of life in hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1913–1919.
56. Kawecka-Jaszcz K., Kłoczek M. Leczenie nadciśnienia tętniczego a jakość życia chorych. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). *Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków 2004: 957–963.*
57. Weir M.R., Prisant L.M., Papademetriou V. i wsp. Antihypertensive therapy and quality of life. Influence of blood pressure reduction, adverse events, and prior antihypertensive therapy. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 854–859.
58. Wiklund I., Halling K., Ryden-Bergsten T. i wsp. Does lowering the blood pressure improve the mood? Quality-of-life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *Blood Pressure* 1997; 6: 357–364.
59. Greenberg R.N. Overview of patients compliance with medication dosing: A literature review. *Clin. Ther.* 1984; 6: 592–599.
60. Eisen S.A., Miller D.K., Woodward R.S. i wsp. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1881–1884.
61. Sackett D.L., Haynes R.B., Gibson E.S. i wsp. Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet* 1975; i: 1205–1207.
62. Bailey J.E., Lee M.D., Somes G.W. i wsp. Risk factors for antihypertensive medication refill failure by patients under Medicaid managed care. *Clin. Ther.* 1996; 18: 1252–1262.
63. The Seventh Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
64. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization–International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 151–183.
65. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
66. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2003. *Arterial Hypertension* 2003; 7 (supl. A): A3–A21.

Andrzej Tykarski, Urszula Brzezinska

Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego,
Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych,
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego,
Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych,
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (061) 854–91–82, faks: (061) 854–90–86
e-mail: tykarski@o2.pl