

Amlodypina i werapamil — wpływ na występowanie działań niepożądanych oraz samopoczucie pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym

Amlodipine and Verapamil — the Impact on the Presence of Adverse Events and Well-Being of Patients with Essential Arterial Hypertension

Summary

Background The purpose of the study was to compare the presence of adverse events in patients with essential arterial hypertension treated with amlodipine and verapamil and to assess the effect of these drugs on the general well-being.

Material and methods The study population consisted of 3027 patients with essential arterial hypertension ranging in age from 19 to 92 years. Amlodipine was given to 1519 patients (mean age $58,2 \pm 11,0$ years), whereas verapamil to 1508 patients (mean age $60,9 \pm 11,3$ years). The mean duration of hypotensive therapy in both groups was 12 months. Data on the type and dose of the drug and duration of therapy were collected from each patient. Blood pressure and heart rate measurements were performed in standard conditions. Information on adverse events of the treatment within the previous month was obtained from the Health Status Index. Furthermore the patients graded their general well-being within the previous month on a 6-point scale.

Results Patients treated with amlodipine had slightly lower systolic and diastolic blood pressure and heart rate than those receiving verapamil. Patients on amlodipine suffered most frequently from headaches (28,7%), dizziness (22,3%), palpitations (21,2%) and ankle edema (21,0%). The range of adverse events in patients on verapamil was as follows: constipation (45,7%), headaches (45,1%), diz-

ziness (38,7%), palpitations (30,9%) and ankle edema (26,3%). Patients on amlodipine reported significantly less unwanted effects, both on low and high doses than patients on verapamil ($p < 0,001$). Patients receiving long-acting verapamil preparations once a day (120 and 240 mg) had less undesired effects than those receiving verapamil in smaller doses but several times a day ($p < 0,05$). Monotherapy with amlodipine in all age groups, both in men and women, was associated with improved well-being than monotherapy with verapamil ($p < 0,01$). Improved well-being in patients both on amlodipine and verapamil was negatively correlated with the number of adverse events, $r = -0,46$, $p < 0,001$ and $r = -0,58$, $p < 0,001$, respectively.

Conclusions Patients with arterial hypertension receiving amlodipine in monotherapy for a year reported significantly less adverse events than patients receiving verapamil. The effect was not dependent on the drug dose, sex and age. Patients on amlodipine had improved well-being after a year's monotherapy than patients on verapamil. The effect did not depend on the drug dose, sex and age, either.

key words: amlodipine, verapamil, adverse events, well-being

Arterial Hypertension 2002, vol. 6, no 2, pages 83–90.

Adres do korespondencji: dr med. Marek Klocek
I Klinika Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
tel.: (012) 424–73–00

 Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1428–5851

Badanie zostało wykonane dzięki pomocy firmy Adamed Sp. z o.o.

Wstęp

Leki z grupy blokerów kanałów wapniowych są od wielu lat stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, zaburzeń rytmu serca, zespołu Raynauda i innych rzadszych schorzeń. W leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym znalazły zastosowanie pochodne dihydropirydyny, papaweryny (fenylalkilaminy) i benzotiazepiny, stając się jednymi z najbardziej rozpowszechnionych leków przeciwnadciśnieniowych.

Leki z grupy blokerów kanałów wapniowych, stosowane we właściwych dawkach wywołują podobny efekt hipotensyjny [1], różnią się natomiast wpływem na serce i obwodowe naczynia krwionośne. Ważną zaletą leków blokujących kanały wapniowe jest neutralność metaboliczna w stosunku do zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej. Blokery kanałów wapniowych wywierają korzystny wpływ na cofanie się przerosłu lewej komory serca, uznanego niezależnego czynnika ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [2]. Wykazano, że amlodypina może być podawana w niewydolności serca spowodowanej kardiomiopatią rozstrzeniową, przyczyniając się do poprawy rokowania [3]. W ostatnich latach, na podstawie wyników programu Syst-Eur, zaleca się stosowanie blokerów kanałów wapniowych u osób w wieku podeszłym do leczenia izolowanego skurczowego nadciśnienia tętniczego [4, 5]. Należy podkreślić, że komitet ekspertów WHO/ISH w zaleceniach z 1999 roku [6] oraz Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego w zaleceniach z 2000 roku [7] postulują stosowanie w terapii nadciśnienia tętniczego jedynie długodziałających blokerów kanałów wapniowych, gdyż leki te cechują się dobrą tolerancją i korzystnym wpływem na jakość życia [8, 9].

Pomimo wprowadzenia do praktyki lekarskiej nowych preparatów hipotensyjnych skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego jest wciąż niezadowalająca. Szacuje się, że w Polsce skutecznie leczy się tylko około 15% pacjentów [10]. Oprócz niedostatecznej edukacji chorych, wśród ważnych przyczyn niskiej skuteczności terapii nadciśnienia tętniczego wymienia się występowanie w toku leczenia działań niepożądanych oraz ich wpływ na samopoczucie, co może skłaniać chorych do porzucania terapii [11]. W niektórych badaniach stwierdzono, że nawet między lekami hipotensyjnymi z tej samej grupy terapeutycznej istnieją wyraźne różnice we wpływie na samopoczucie i występowanie objawów niepożądanych [12]. Dlatego celem badania było porównanie występowania działań niepożądanych u chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych amlodypiną i werapamilem oraz ocena wpływu tych leków na ogólne samopoczucie pacjentów.

Materiał i metody

Przeprowadzone badanie miało charakter kontrolowanej, otwartej, wielośrodkowej próby ankietowej. Do udziału kwalifikowano mężczyzn i kobiety z rozpoznany pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, leczonych za pomocą monoterapii amlodypiną 5 mg lub 10 mg dziennie (Amlozek®) lub werapamilem w dawce 40 mg do 240 mg dziennie. Warunkiem udziału w badaniu był brak innych schorzeń współistniejących, wymagających długotrwałej farmakoterapii. Każdy badający wypełnił ankietę z 3 kolejnymi chorymi stosującymi amlodypinę oraz z 3 kolejnymi stosującymi werapamil. Nie stosowano żadnych innych warunków selekcji przy wyborze pacjentów do badania.

W programie wzięło udział 3027 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym od 19 do 92 rż. Spośród nich 1519 osób było leczonych amlodypiną (średnia wieku $58,2 \pm 11,0$ lat), a 1508 werapamilem (średnia wieku $60,9 \pm 11,3$ lat). Wśród pacjentów stosujących amlodypinę 60,2% (914 osób) było leczonych dawką 5 mg, a 39,8% (605 osób) dawką 10 mg na dobę. Pacjenci stosujący werapamil zażywali lek w dawkach dobowych: 40 mg — 27,6% (416 osób), 80 mg — 31,0% (468 osób), 120 mg 30,5% (460 osób), 240 mg — 10,9% (164 osoby). Średni czas aktualnej terapii hipotensyjnej w obu grupach wyniósł 12 miesięcy.

Od każdego z pacjentów zebrano dane dotyczące rodzaju i dawki stosowanych leków oraz czasu leczenia przeciwnadciśnieniowego. Wykonano jednorazowo pomiar ciśnienia tętniczego (z dokładnością do 2 mm Hg) oraz częstości akcji serca w gabinecie lekarskim w warunkach standardowych.

Następnie, na podstawie wybranych pytań ze standaryzowanego kwestionariusza do oceny stanu zdrowia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (Kwestionariusz Stanu Zdrowia — HSI, *Health Status Index*) [13], zebrano informacje na temat występowania w ciągu ostatniego miesiąca działań niepożądanych towarzyszących terapii badanym lekiem obniżającym ciśnienie tętnicze. W ankiecie każdemu pacjentowi zadawano 10 pytań (wybranych z kwestionariusza HSI), dotyczących charakterystycznych objawów mogących wystąpić podczas terapii amlodypiną lub werapamilem. Charakterystyczne objawy to: 1. bóle głowy, 2. zawroty głowy, 3. obrzęki podudzi, 4. zaparcia, 5. nudności, 6. zadyszka, 7. uderzenia gorąca, 8. senność, 9. kołatania serca, 10. zasłabnięcia i/lub omdlenia.

Wszyscy pacjenci proszeni byli także o ocenę swojego ogólnego samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca (z uwzględnieniem stanu swojego zdrowia psychofizycznego i społecznego). Oceny tej dokonywa-

Tabela I. Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym (n = 3027)**Table I.** Demographical and clinical characteristics of patients with essential arterial hypertension (n = 3027)

	Amlodypina (n = 1519)	Werapamil (n = 1508)	p
Mężczyźni/Kobiety	648/871	557/951	NS
Wiek (lata)	58,2 ± 11,0	60,9 ± 11,3	NS
Średni czas terapii (miesiące)	12,1	12,2	NS
Dawka leku:			
Amlodypina 5 mg (%)	914 (60,2)	—	
Amlodypina 10 mg (%)	605 (39,8)	—	
Werapamil 40–80 mg (%)	—	884 (58,6)	
Werapamil 120–240 mg (%)	—	624 (41,4)	
Ciśnienie skurczowe [mm Hg] ± SD	145,4 ± 15,8	147,2 ± 16,2	0,01
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg] ± SD	86,7 ± 9,0	87,4 ± 9,2	0,04
Częstość akcji serca [min ⁻¹]	76,8 ± 8,1	77,4 ± 9,5	0,04

no opierając się na 6-punktowej skali (od kategorii „Samopoczucie doskonałe” — 6 punktów do kategorii „Samopoczucie bardzo złe” — 1 punkt).

Analizy statystyczne prowadzono wykorzystując pakiet statystyczny Statistica 5.0 PL. Dla porównań międzygrupowych stosowano test χ^2 , użyto także analizy korelacji Pearsona. W badaniu używano wskaźnika „liczba objawów/osobę”, który oznacza średnią obliczoną dla wszystkich stwierdzonych działań niepożądanych, przypadającą na jedną osobę w grupie. W pogłębionej analizie uwzględniono wpływ płci, wieku oraz dawki stosowanych leków na różnice w występowaniu objawów niepożądanych oraz samopoczuciu pacjentów. Za istotne statystycznie przyjęto wartości $p < 0,05$ w relacji dwustronnej.

Wyniki

Badane grupy pacjentów leczonych amlodypiną i werapamilem nie różniły się pod względem płci, wieku, ani czasu trwania terapii hipotensyjnej (tab. I). Zarówno w grupie leczonej amlodypiną, jak i werapamilem kobiety były nieco starsze od mężczyzn, odpowiednio w grupie amlodypiny: 59,2 ± 11,0 lat *vs.* 56,7 ± 10,9 lat ($p < 0,05$), a w grupie werapamilu: 61,8 ± 11,4 lat *vs.* 59,3 *vs.* 11,1 lat ($p < 0,05$). Wśród pacjentów stosujących amlodypinę obserwowano nieco niższe wartości skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*) oraz częstości akcji serca niż u osób stosujących werapamil.

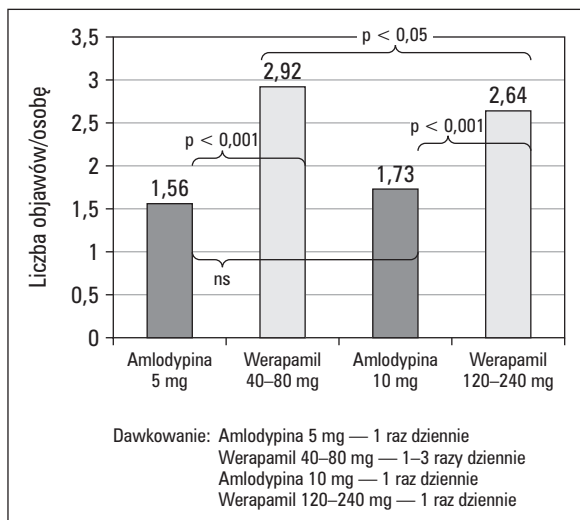
U pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym leczonych amlodypiną najczęstszymi objawami niepożądanymi były bóle głowy (28,7%), zawroty głowy (22,3%), kołatania serca (21,2%) i obrzęki

podudzi (21,0%) (tab. II). Dominującym objawem niepożądanym u pacjentów stosujących werapamil były zaparcia (45,7%). Innymi często stwierdzanymi w tej grupie objawami były bóle głowy (45,1%), zawroty głowy (38,7%), kołatania serca (30,9%) i obrzęki podudzi (26,3%).

Porównanie częstości wymienionych 10 objawów niepożądanych w obu grupach pacjentów wykazało istotnie mniejszą ich liczbę u osób leczonych amlodypiną (Amlozek®). Największą różnicę — na niekorzyść werapamilu — obserwowano w częstości: zasłabnięć/omdleń (14,8% *vs.* 2,6%, $p < 0,001$), zaparć (45,7% *vs.* 17,1%, $p < 0,001$) oraz bólów głowy (45,1% *vs.* 28,7%, $p < 0,001$).

Tabela II. Częstość działań niepożądanych (%) podczas terapii amlodypiną lub werapamilem**Table II.** Frequency of adverse events (%) in patients with essential arterial hypertension treated with amlodipine and verapamil

Objaw	Amlodypina (n)	Werapamil (n)	p
Bóle głowy	28,7 (436)	45,1 (680)	0,001
Zawroty głowy	22,3 (339)	38,7 (583)	0,001
Obrzęki podudzi	21,0 (319)	26,3 (397)	0,001
Zaparcia	17,1 (260)	45,7 (689)	0,001
Nudności	3,8 (58)	8,6 (129)	0,001
Skrócenie oddechu	13,4 (204)	25,7 (388)	0,001
Uderzenia gorąca	15,7 (239)	22,9 (345)	0,001
Senność	16,7 (253)	23,1 (384)	0,001
Kołatanie serca	21,2 (322)	30,9 (466)	0,001
Zasłabnięcia/Omdlenia	2,6 (40)	14,8 (223)	0,001



Rycina 1. Występowanie objawów niepożądanych (liczba objawów/osobę) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w zależności od dawki amlodypiny i werapamilu

Figure 1. Presence of adverse events (number of events/subject) in patients with essential arterial hypertension in relation to dose of amlodipine and verapamil

U pacjentów stosujących amlodypinę występowało średnio istotnie mniej działań niepożądanych niż u chorych stosujących werapamil ($p < 0,001$), zarówno przy małych, jak i dużych dawkach obu leków (ryc. 1). U pacjentów leczonych preparatami werapamilu o przedłużonym działaniu przyjmowanymi raz dziennie (120 i 240 mg) stwierdzono nieco mniej objawów

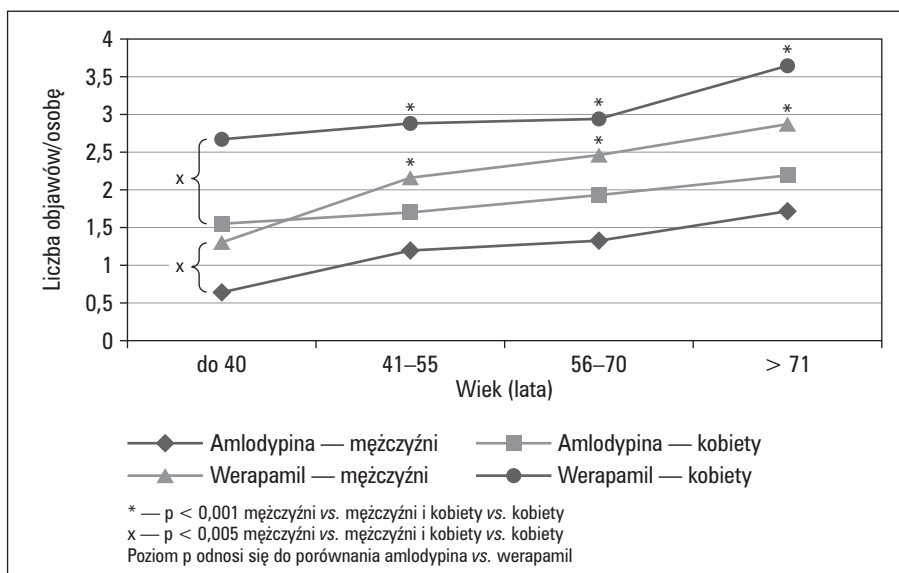
niepożądanych niż u stosujących ten lek w mniejszych dawkach, ale kilka razy dziennie ($p < 0,05$) (ryc. 1).

Niezależnie od stosowanych dawek amlodypiny i werapamilu oraz wieku badanych, u kobiet działania niepożądane występowały znacznie częściej niż u mężczyzn (ryc. 2). Stwierdzono, że tak mężczyźni, jak i kobiety leczeni amlodypiną zgłaszali istotnie mniej objawów niepożądanych niż odpowiadający im wiekiem mężczyźni i kobiety stosujący werapamil. Warto dodać, że wraz z wiekiem w obu badanych grupach i u obu płci stwierdzono stopniowy, istotny wzrost ($p < 0,05$) częstości objawów niepożądanych.

Ponadto, niezależnie od dawki leku, pacjenci stosujący amlodypinę charakteryzowali się istotnie lepszym samopoczuciem ogólnym niż chorzy stosujący werapamil (ryc. 3). Nie stwierdzono natomiast różnic wewnątrzgrupowych zależnych od dawki leków w samopoczuciu pacjentów leczonych zarówno amlodypiną, jak i werapamilem.

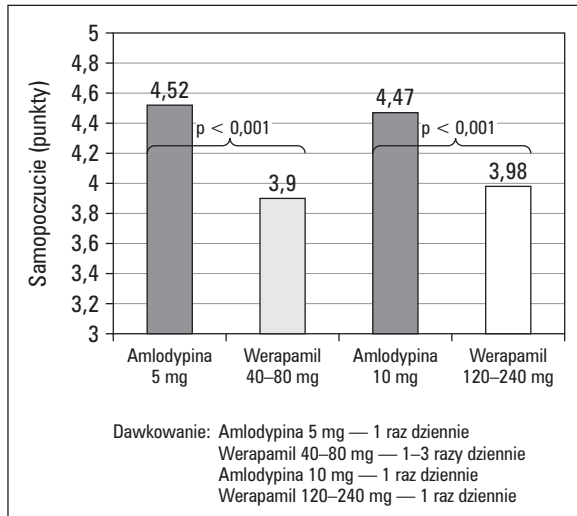
We wszystkich kategoriach wiekowych, tak u mężczyzn jak u kobiet, stosowanie amlodypiny w monoterapii wiązało się z lepszym samopoczuciem niż stosowanie werapamilu. Podobnie jak w przypadku działań niepożądanych, w obu badanych grupach i u osób obu płci stwierdzono stopniowe pogarszanie się samopoczucia wraz z wiekiem (ryc. 4).

W analizie regresji wykazano, że u pacjentów stosujących amlodypinę dobre samopoczucie korelowało negatywnie z liczbą występujących działań niepożądanych ($r = -0,46$, $p < 0,001$). Podobnie u leczo-



Rycina 2. Występowanie działań niepożądanych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych amlodypiną lub werapamilem według płci i wieku

Figure 2. Presence of adverse events in patients with essential arterial hypertension in relation to dose of amlodipine and verapamil in relation to gender and age



Rycina 3. Samopoczucie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w zależności od dawki amlodypiny i werapamilu

Figure 3. General well-being in patients with essential arterial hypertension in relation to dose of amlodipine and verapamil

nych werapamillem stwierdzono negatywną zależność pomiędzy samopoczuciem a liczbą zgłaszanych objawów niepożądanych ($r = -0,58$, $p < 0,001$).

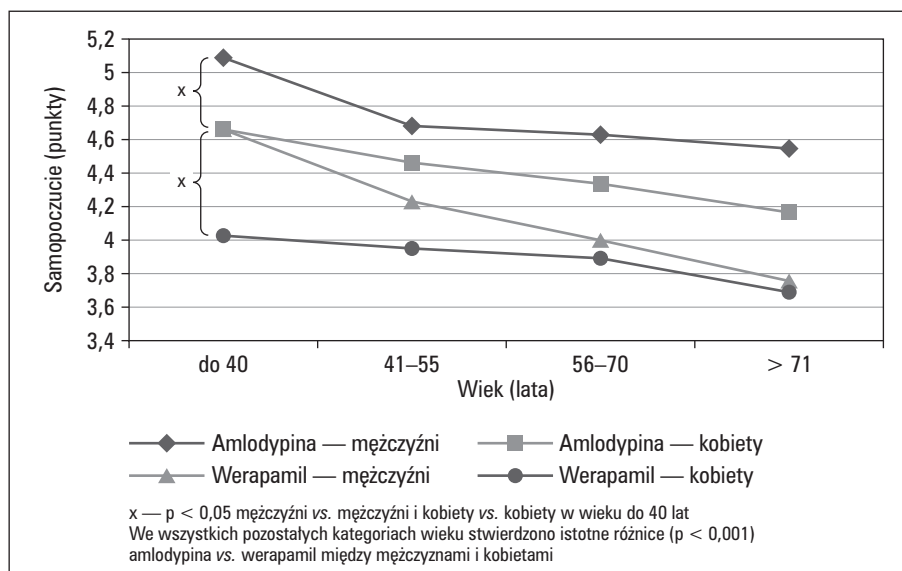
Dyskusja

Przedstawione badanie jest pierwszym porównującym bezpośrednio wpływ amlodypiny i werapa-

milu na występowanie objawów podmiotowych i samopoczucie pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w dużej grupie chorych. W badaniu wzięło udział ponad 3000 pacjentów ze wszystkich rejonów Polski, leczonych za pomocą monoterapii od około roku. W celu zminimalizowania wpływu badaczy na otrzymane wyniki zdecydowano, że każdy lekarz zbierze dane tylko od 6 kolejnych pacjentów. Lekarze uczestniczyli w badaniu dobrowolnie. Z powyższych powodów można uznać, że dobór pacjentów do prezentowanego badania ankietowego miał charakter losowy, a błąd ze strony badaczy był niewielki.

Do oceny objawów niepożądanych użyto pytań ze standaryzowanego kwestionariusza do badania jakości życia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (HSI) — specyficznego dla objawów wywołanych przez leki hipotensyjne [12, 13]. Również zastosowana 6 stopniowa ocena samopoczucia była wzorowana na standaryzowanych kwestionariuszach PGWB i EuroQoL-5 [8, 14].

Blokery kanałów wapniowych są generalnie dobrze tolerowaną przez pacjentów grupą leków przeciwnadciśnieniowych. Jak stwierdził Bloom [11], po roku od wdrożenia terapii stosuje je 50% pacjentów. W prezentowanym badaniu stwierdzono, że od kilkunastu do ponad 40% pacjentów leczonych jednym z dwóch wybranych leków blokujących kanały wapniowe zgłasza obecność różnorodnych objawów niepożądanych. Związek stwierdzanych objawów z leczeniem hipo-



Rycina 4. Porównanie samopoczucia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podczas leczenia amlodypiną i werapamillem według płci i wieku

Figure 4. Comparison of general well-being in subjects with essential arterial hypertension treated with amlodipine and verapamil in relation to gender and age

tensyjnym nie jest oczywisty. Otrzymane w badaniu autorów wyniki są, na przykład, zbliżone do danych uzyskanych przez Battersby'ego i wsp. [15], którzy u osób leczonych hipotensyjnie stwierdzili 38-procentową częstość bólów głowy i 28-procentową — obrzęków podudzi. Jednak ci sami badacze donosili, że w grupie kontrolnej otrzymującej placebo aż 22% osób skarżyło się na bóle głowy, a 10% na obrzęki podudzi. W innym badaniu wykazano, że częstość działań niepożądanych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podczas stosowania placebo wynosi 10–20% [13]. Jeśli zatem przyjąć, że około 20% objawów niepożądanych może być wywołane przez placebo, to wśród badanych pacjentów stosujących amlodypinę tylko bóle głowy (28%) oraz zawroty głowy (22%) były częściej obserwowane niż podczas stosowania placebo. Natomiast u pacjentów leczonych werapamilem kilka objawów występowało znamienne częściej: bóle i zawroty głowy, obrzęki podudzi, zaparcia, skrócenie oddechu oraz kołatanie serca — przekraczając „próg dla placebo” o 6–25%. Obserwacja ta jest niezwykle istotna, gdyż, jak wykazano [11, 16], lepiej tolerowane leki przeciwnadciśnieniowe poprawiają współpracę pacjenta w toku leczenia, przyczyniając się do zwiększenia skuteczności terapii nadciśnienia tętniczego w populacji.

Wśród badanych osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, przyjmujących leki hipotensyjne od około roku, występowanie wszystkich ocenianych działań niepożądanych znamienne częściej zgłaszały pacjenci stosujący werapamil niż amlodypinę. Nie jest zaskoczeniem wywoływanie uporczywych zaparć przez werapamil, gdyż jest to klasyczny objaw związany z jego stosowaniem. Jednakże w powszechnym przekonaniu obrzęki podudzi, zaczerwienienie skóry, uczucie ciepła są typowe dla leczenia pochodnymi dihydropirydyny. Tymczasem w prezentowanym badaniu częstość tych objawów była istotnie wyższa u stosujących werapamil niż amlodypinę. Trzeba zatem przypomnieć, że werapamil, tak jak inne leki blokujące kanały wapniowe również może wywoływać zaczerwienienie skóry, bóle głowy czy obrzęki w okolicy kostek [2].

Stosując werapamil, należy pamiętać o możliwym efekcie depresyjnym na układ przewodzący i kurczliwość serca oraz na możliwość interakcji z lekami β -adrenolitycznymi. U pacjentów leczonych werapamilem stwierdzono częstsze występowanie kołatań serca, zasłabnięć/omdleń i zawrotów głowy niż u leczonych amlodypiną, co prawdopodobnie odzwierciedla kardiodepresyjny efekt tego leku. Warto zauważyć, że na podstawie wykonanych pomiarów ciśnienia tętniczego w warunkach ambulatoryjnych skuteczność hipotensyjna obu leków była porównywalna i dobra.

Jednym z najczęściej zgłaszanych objawów występujących u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym są bóle głowy [17, 18]. Ten powszechny objaw, występujący często u osób zdrowych, właściwie nie zależy od wahań ciśnienia tętniczego [17], ale udowodniono, że farmakoterapia nadciśnienia tętniczego za pomocą blokera kanałów wapniowych również zmniejsza jego częstość i nasilenie [19]. W niniejszym badaniu bóle głowy były najczęściej zgłaszanym objawem, zarówno wśród leczonych amlodypiną, jak i werapamilem. Na podstawie dostępnych danych trudno ustalić związek bólów głowy ze stosowanym leczeniem. Można jednak przypuszczać, że po roku leczenia objaw ten jest bardziej dokuczliwy (mniejsza redukcja częstości występowania?) u osób leczonych werapamilem niż amlodypiną.

Stwierdzono, że osoby stosujące amlodypinę zgłaszały prawie 2-krotnie mniej objawów podmiotowych podczas aktualnego leczenia niż chorzy leczeni werapamilem. Efekt ten nie zależał od dawki obu badanych leków. Obserwowano jednak nieco mniejszą częstość skarg wśród pacjentów stosujących długodziałające preparaty werapamilu. Wynika z tego, że werapamil podawany raz dziennie jest lepiej tolerowany niż preparaty krótkodziałające. Wynik ten jest zgodny z ogólnymi obserwacjami dotyczącymi lepszej tolerancji i współpracy w leczeniu wśród pacjentów przyjmujących długodziałające leki hipotensyjne w jednej dawce [12, 16].

Istotnie mniejsza częstość objawów podmiotowych wśród pacjentów stosujących amlodypinę była niezależna od wieku i płci badanych. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że z wiekiem obserwowano wzrost częstości ocenianych objawów, w większym jednak stopniu w grupie leczonej werapamilem.

W świetle powyższych danych nie jest zaskoczeniem fakt, że pacjenci stosujący amlodypinę wyżej ocenili swoje ogólne samopoczucie niż leczeni werapamilem, niezależnie od płci, wieku i dawki leków. Obecnie w medycynie często stosowane jest pojęcie jakości życia (*quality of life*), której centralnym wymiarem jest szeroko rozumiane samopoczucie (*well-being*). Wpływa ono na poczucie stanu zdrowia fizycznego i psychicznego chorego, na stosowanie się pacjenta do zaleceń leczenia i zmian stylu życia, na jego funkcjonowanie społeczne [20]. Z tego powodu ocena ogólnego samopoczucia znalazła powszechne zastosowanie w klinicznej ocenie skuteczności różnych metod leczenia. Przeprowadzone badanie nie było oczywiście pełną oceną jakości życia badanych, trzeba jednak podkreślić, że potwierdziło ono dobrą tolerancję amlodypiny i jej korzystny wpływ na samopoczucie pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, co stwierdzano wcześniej w badaniach oceniających jakość życia [8, 9]. War-

to też zwrócić uwagę na obserwowany w badaniu związek pomiędzy dobrym samopoczuciem a mniejszą liczbą działań niepożądanych, który dotyczył obu leków.

W prezentowanym badaniu mężczyźni z nadciśnieniem zgłaszali istotnie mniej objawów niepożądanych i charakteryzowali się lepszym samopoczuciem ogólnym niż kobiety, niezależnie od wieku i stosowanego leku hipotensyjnego (amlodypina lub werapamil). Otrzymany wynik jest zgodny z obserwacjami wskazującymi na lepszą jakość życia mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym niż odpowiadających im wiekiem kobiet [14]. Przyczyny tego zjawiska nie są dobrze poznane. Fakt ten jest jednak ważny w praktyce klinicznej z dwóch powodów. Po pierwsze, ponieważ mężczyźni z nadciśnieniem tętniczym odczuwając mniej objawów związanych z chorobą i leczeniem, mają skłonność do bagatelizowania swojej choroby, a w toku terapii cechują się gorszą współpracą. Po drugie, ze względu na częstsze skargi na stan zdrowia u kobiet z nadciśnieniem tętniczym, należy zwracać szczególną uwagę na wybór leków przeciwnadciśnieniowych, wywołujących jak najmniejsze działania niepożądane. Uzyskane w niniejszym badaniu wyniki mogą być zatem pomocne przy indywidualizacji farmakoterapii nadciśnienia tętniczego w codziennej praktyce lekarskiej.

Wnioski

1. Pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym leczeni przez rok amlodypiną w monoterapii zgłaszają istotnie mniej objawów niepożądanych niż pacjenci leczeni preparatami werapamilu. Efekt ten nie zależy od dawki leku, płci i wieku badanych.

2. Osoby stosujące amlodypinę w monoterapii po roku charakteryzują się lepszym ogólnym samopoczuciem niż leczeni preparatami werapamilu. Efekt ten nie zależy od dawki leku, płci i wieku badanych.

Streszczenie

Wstęp Celem badania było porównanie występowania działań niepożądanych u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym leczonych amlodypiną i werapamilem oraz ocena wpływu tych leków na ogólne samopoczucie.

Materiał i metody W badaniu wzięło udział 3027 osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym od 19 do 92 rż. W monoterapii amlodypiną było leczonych 1519 osób (średnia wieku $58,2 \pm 11,0$ lat), a werapa-

milem — 1508 osób (średnia wieku $60,9 \pm 11,3$ lat). Średni czas terapii hipotensyjnej w obu grupach wynosił 12 miesięcy. Od każdego pacjenta zebrano dane dotyczące rodzaju i dawki stosowanych leków oraz czasu terapii, wykonano także pomiar ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości akcji serca (HR) w warunkach standardowych. Informacje na temat występowania objawów niepożądanych w ciągu ostatniego miesiąca, towarzyszących terapii badanym lekiem, uzyskano na podstawie ankiety opartej na Kwestionariuszu Stanu Zdrowia. Ponadto pacjenci ocenili swoje ogólne samopoczucie w ciągu ostatniego miesiąca na podstawie 6-punktowej skali.

Wyniki Wśród stosujących amlodypinę stwierdzono nieco niższe wartości skurczowego (SBP) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) oraz częstości akcji serca niż u osób stosujących werapamil. U leczonych amlodypiną najczęstszymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy (28,7%), zawroty głowy (22,3%), kołatania serca (21,2%) i obrzęki podudzi (21,0%). Dominującymi objawami niepożądanymi u pacjentów stosujących werapamil były zaparcia (45,7%), a następnie bóle głowy (45,1%), zawroty głowy (38,7%), kołatania serca (30,9%) i obrzęki podudzi (26,3%). Pacjenci stosujący amlodypinę zgłaszali istotnie mniej skutków ubocznych niż chorzy stosujący werapamil ($p < 0,001$), zarówno przy małych, jak i dużych dawkach obu leków. U pacjentów leczonych preparatami werapamilu o przedłużonym działaniu przyjmowanymi raz dziennie (120 i 240 mg) stwierdzono mniej objawów niepożądanych niż u stosujących ten lek w mniejszych dawkach, ale kilka razy dziennie ($p < 0,05$). We wszystkich kategoriach wiekowych, tak u mężczyzn jak kobiet, stosowanie amlodypiny w monoterapii wiązało się z lepszym samopoczuciem niż stosowanie werapamilu ($p < 0,01$). Zarówno u leczonych amlodypiną jak werapamilem dobre samopoczucie korelowało negatywnie z liczbą występujących objawów niepożądanych, odpowiednio: $r = -0,46$, $p < 0,001$ oraz $r = -0,58$, $p < 0,001$.

Wnioski Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym leczeni przez rok amlodypiną w monoterapii zgłaszali istotnie mniej działań niepożądanych niż chorzy leczeni preparatami werapamilu. Efekt ten nie zależał od dawki leku, płci i wieku badanych. Osoby stosujące amlodypinę w monoterapii po roku leczenia charakteryzowały się lepszym ogólnym samopoczuciem niż pacjenci leczeni preparatami werapamilu. Efekt ten również nie zależał od dawki leku, płci i wieku badanych.

słowa kluczowe: amlodypina, werapamil, działania niepożądane, samopoczucie

Nadciśnienie Tętnicze 2002, tom 6, nr 2, strony 83–90.

Piśmiennictwo

1. Głuszek J., Pawlaczyk-Gabriel K. Czy stosowanie antagonistów wapnia o przedłużonym działaniu jest bezpieczne? *Nadciśnienie Tętnicze* 1999; 3: 208–213.
2. Sznajderman M., Januszewicz W. Antagoniści wapnia. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.) *Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2000: 589–593.
3. Packer M., O'Connor C.M., Trumbore M.W. i wsp. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1107–1114.
4. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp. Syst-Eur: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–764.
5. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W.H. i wsp. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 677–684.
6. 1999 Guidelines Subcommittee: World Health Organization, International Society of Hypertension Guidelines for Management of Hypertension. *J. Hypertens* 1999; 17: 151–183.
7. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000; 4: B1–B34.
8. Klocek M., Czarnecka D. Wpływ amlodypiny i enalaprylu na jakość życia chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2001; 1: 1–8.
9. Klocek M., Dragan J., Kawecka-Jaszcz K. Zmiany jakości życia chorych po zastąpieniu krótkodziałającej nifedypiny przez amlodypinę. *Nadciśnienie Tętnicze* 2001; 2: 103–113.
10. Rywik S. Wybrane problemy z epidemiologii nadciśnienia tętniczego. *Medipress* 1998 (supl. 7): 3–11.
11. Bloom B.S. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin. Therap.* 1998; 20: 671–681.
12. Klocek M., Kawecka-Jaszcz K. Leczenie nadciśnienia tętniczego z perspektywy jakości życia pacjenta. *Nowa Klinika* 1996; 3 (6): 295–302.
13. Bulpitt C.J., Fletcher A.E. The measurement of quality of life in hypertensive patients: a practical approach. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 30: 353–364.
14. Klocek M., Kawecka-Jaszcz K. Jakość życia pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Część I: Wpływ czynników socjo-demograficznych. *Przegl. Lek.* 2002 (w druku).
15. Battersby C., Hartlery K., Fletcher A.E. i wsp. Quality of life in treated hypertension: a case-control community based study. *J. Hum. Hypertens.* 1995; 9: 981–986.
16. Black H.R. Will better-tolerated antihypertensive agents improve blood pressure control? JNC VI Revisited. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 225–230.
17. Kruszewski P., Bieniaszewski L., Neubauer J., Krupa-Wojciechowska B. Headache in patients with mild to moderate hypertension is generally not associated with simultaneous blood pressure elevation. *J. Hypertens.* 2000; 18: 437–444.
18. Pająk A., Klocek M., Grodzicki T., Kawalec E., Kawecka-Jaszcz K. Występowanie objawów niepożądanych a skuteczność leczenia pierwotnego nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 1999; 3: 182–191.
19. Wiklund I.K., Halling K., Ryden-Bergsten T., Fletcher A. 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.
20. Higginson I.J., Carr A.J. Using quality of life measures in the clinical setting. *BMJ* 2001; 322: 1297–1300.