

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

**Porównawcza analiza farmakoterapii  
nadciśnienia tętniczego**

**mgr farm. Aleksandra Paduszyńska**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:

**prof. nadzw. dr hab. n. med. Agata Bielecka-  
Dąbrowa**

Zakład Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu  
Medycznego w Łodzi oraz Klinika Neurologii i Udarów  
Mózgu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
USK- CSW im. WAM

Łódź, 2020

## Spis treści

Spis treści .....	2
Wykaz skrótów: .....	5
Wstęp .....	8
1. Nadciśnienie tętnicze .....	8
1.1. Definicja.....	8
1.2. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego w Polsce i na świecie.....	9
1.3. Czynniki rozwoju .....	12
1.4. Rozwój choroby i powikłania .....	13
2. Leczenie nadciśnienia tętniczego.....	13
2.1. Dostępne metody leczenia.....	13
2.2. Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego .....	14
2.2.1. Leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron .....	15
2.2.1.1. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I).....	15
2.2.1.2. Leki blokujące receptor AT1 (sartany) .....	17
2.2.2. Antagoniści wapnia.....	18
2.2.3. Beta-adrenolityki.....	20
2.2.4. Diuretyki .....	22
2.2.4.1. Diuretyki tiazydowe .....	23
2.2.4.2. Diuretyki tiazydopodobne .....	24
2.2.5. Inne leki hipotensyjne .....	24
2.2.5.1. Diuretyki pętlowe.....	24
2.2.5.2. Diuretyki oszczędzające potas .....	25
2.2.5.3. Alfa-adrenolityki .....	26
2.2.5.4. Leki hipotensyjne działające ośrodkowo .....	27
2.2.6. Schematy leczenia.....	28
2.2.7. Dostępność zalecanych połączeń .....	30
2.2.7.1. Inhibitor konwertazy angiotensyny + diuretyk tiazydowy lub tiazydopodobny	31
2.2.7.2. Inhibitor konwertazy angiotensyny + antagonistą wapnia .....	32
2.2.7.3. Inhibitor konwertazy angiotensyny + beta-adrenolityk.....	32
2.2.7.4. Inhibitor konwertazy angiotensyny + diuretyk pętlowy.....	32
2.2.7.5. Lek blokujący receptor AT1 + diuretyk tiazydowy lub tiazydopodobny .....	33
2.2.7.6. Lek blokujący receptor AT1 + antagonistą wapnia .....	33
2.2.7.7. Antagonista wapnia + diuretyk tiazydowy lub tiazydopodobny .....	34

2.2.7.8.	Antagonista wapnia + beta-adrenolityk.....	34
2.2.7.9.	Beta-adrenolityk + diuretyk tiazydowy lub tiazydopodobny .....	34
2.2.7.10.	Inhibitor konwertazy angiotensyny + antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy lub tiazydopodobny .....	34
2.2.7.11.	Lek blokujący receptor AT1 + antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy lub tiazydopodobny .....	34
3.	Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów .....	34
3.1.	Compliance, adherence, concordance, persistence .....	34
3.2.	Skala problemu nieprzestrzegania zaleceń.....	35
3.3.	Czynniki wpływające na nieprzestrzeganie zaleceń .....	36
3.4.	Strategie poprawiające współpracę z pacjentem .....	38
4.	Cele naukowe pracy .....	39
5.	Metody .....	39
5.1.	Kryteria włączenia i wyłączenia z badania .....	39
5.2.	Protokół badania .....	39
5.2.1.	Pierwszy etap zbierania danych .....	40
5.2.2.	Follow-up z zastosowaniem ankiety telefonicznej.....	41
5.3.	Analiza zebranych danych .....	41
6.	Wyniki.....	42
6.1.	Ogólna charakterystyka badanej grupy .....	42
6.1.1.	Wiek, płeć i BMI.....	42
6.1.2.	Choroby współistniejące i interwencje kardiologiczne w wywiadzie.....	44
6.1.3.	Ciężnienie tętnicze i częstość rytmu serca przy przyjęciu na oddział.....	49
6.2.	Wybrane parametry laboratoryjne oznaczane we krwi .....	51
6.2.1.	Morfologia .....	51
6.2.2.	Lipidogram.....	54
6.2.3.	Hormony tarczycy .....	56
6.2.4.	Parametry biochemiczne oceniające pracę nerek.....	58
6.3.	Ciężnienie tętnicze w trakcie hospitalizacji .....	59
6.4.	Echokardiografia .....	65
6.5.	Analiza stosowanej farmakoterapii .....	67
6.6.	Wyniki follow-up.....	71
6.7.	Powtórne hospitalizacje .....	74
6.8.	Różnice między grupami, u których wartości ciśnienia tętniczego utrzymują się poniżej i powyżej 120/70 mmHg w pomiarach domowych i gabinetowych .....	85

6.9. Różnice między grupami, u których wartości skurczowego ciśnienia tętniczego utrzymują się w zakresie 120-140 mmHg i powyżej 140 mmHg w pomiarach domowych i gabinetowych .....	91
7. Dyskusja.....	94
7.1. Charakterystyka grupy badanej.....	94
7.2. Ocena leczenia nadciśnienia tętniczego w zależności od płci, wieku .....	96
7.3. Analiza farmakoterapii nadciśnienia tętniczego stosowanej w codziennej praktyce..	96
7.4. Analiza czynników wpływających na ponowne hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych.....	98
7.5. Czynniki związane z redukcją ciśnienia skurczowego <120 mmHg .....	101
7.6. Czynniki związane z redukcją ciśnienia skurczowego do wartości 120-140 mmHg	104
7.7. Ograniczenia pracy.....	105
8. Wnioski .....	106
Streszczenie.....	107
Cel badania.....	107
Metody:.....	107
Wyniki:.....	107
Wnioski:.....	108
Abstract .....	109
Purpose of the study .....	109
Methods.....	109
Results:.....	109
Conclusions:.....	110
Bibliografia .....	111

## **Wykaz skrótów:**

ACC – American College of Cardiology

AHA – American Heart Association

ESC – European Society of Cardiology

ESH – European Society of Hypertension

ISH – International Society of Hypertension

JNC – Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure

SBP – systolic blood pressure – skurczowe ciśnienie krwi

DBP – diastolic blood pressure – rozkurczowe ciśnienie krwi

DASH – dietary approaches to stop hypertension

PTNT – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

ACE-I – angiotensin converting enzyme inhibitors – inhibitor konwertazy angiotensyny

ARB – angiotensin receptor blocker – lek blokujący receptor AT1

CCB – calcium channel blocker – antagonist wapnia,

non-DHP CCB – non-dihydropyridine calcium channel blocker – antagonist wapnia pochodna fenyloalkiloaminy/benzotiazepiny,

DHP CCB – dihydropyridine calcium channel blocker – antagonist wapnia pochodna dihydropirydyny

D – diuretic – diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny,

D loop – loop diuretic – diuretyk pętlowy,

BB – beta-blocker – beta-adrenolityk,

AB – alpha-blocker – alfa-adrenolityk

MRA – mineralocorticoid receptor antagonist – antagonist receptorów aldosteronu

BMI – body mass index – indeks masy ciała

r.ż. – rok życia

M – mean – średnia

Me – median – mediana

SD – standard deviation – odchylenie standardowe

Min – minimum

Max – maximum – maksimum

WBC – white blood cells – krwinki białe

RBC – red blood cells – krwinki czerwone

HGB – hemoglobin – hemoglobina

HCT – hematocrit – hematokryt

MCH – mean corpuscular hemoglobin – średnia waga hemoglobiny w krwince

MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration – średnie stężenie hemoglobiny w krwince

MCV – mean corpuscular volume – średnia objętość krwinki czerwonej

RDW-CV – red cell distribution width – rozpiętość rozkładu objętości krwinek czerwonych

PLT – plateletes – płytki krwi

TCh – total cholesterol – cholesterol całkowity

LDL – low density lipoprotein – lipoproteina o małej gęstości

HDL – high density lipoprotein – lipoproteina o wysokiej gęstości

TG – triglycerides – trójglicerydy

TSH – thyroid stimulating hormone – hormon tyreotropowy

FT3 – free triiodothyronine – wolna trójjodotyronina

FT4 – free thyroxine – wolna tyroksyna

eGFR – estimated glomerular filtration rate – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej

wzór MDRD – wzór stworzony na podstawie danych dla pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (uczestników programu Modification Diet in Renal Disease)

ABPM – ambulatory blood pressure monitoring – ambulatoryjny całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego

E – prędkość maksymalna wczesnego napływu mitralnego

A – prędkość maksymalna w czasie skurczu przedsionka

E/A – stosunek prędkości wczesnego napływu mitralnego i napływu mitralnego w czasie skurczu przedsionka

GLS – global longitudinal strain – globalne odkształcenie podłużne

LA – left atrium – lewy przedsionek

LAV – left atrial volume – objętość lewego przedsionka

LAVI – left atrial volume index – indeks objętości lewego przedsionka

IVS – interventricular septum – przegroda międzykomorowa

LVPWd – inferolateral wall both in end-diastole – końcowo-rozkurczowy wymiar ściany dolno-bocznej

LVMI – left ventricular mass index – indeks masy lewej komory

E/E' – stosunek prędkości napływu mitralnego i prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu

MHR – monocyte to high-density lipoprotein ratio – stosunek ilości monocytów do stężenia lipoproteiny o małej gęstości

## Wstęp

### 1. Nadciśnienie tętnicze

#### 1.1. Definicja

Prawie 40 lat temu Geoffrey Rose zaproponował definicję nadciśnienia jako wartości ciśnienia krwi, przy których korzyści z leczenia jednoznacznie przewyższają związane z nim ryzyko. [1] Wartości progowe, w oparciu o które diagnozowane jest nadciśnienie tętnicze, są ustalane arbitralnie. Przy ich wyznaczeniu uwzględniana jest analiza ryzyka określonego na podstawie danych epidemiologicznych. Zgodnie z publikowanymi od 2003 r. europejskimi wytycznymi ESC/ESH nadciśnienie jest stwierdzane u osób dorosłych, u których ciśnienie skurczowe przekracza 140 mmHg, a rozkurczowe 90 mmHg. [2-5] Analogiczne wartości zostały wskazane w globalnych wytycznych ISH, które ukazały się w 2020 r. [6] oraz w siódmym raporcie JNC opublikowanym w 2003 r. [7] Natomiast amerykańskie wytyczne z 2017 r., zastępujące raport JNC-7, obniżyły wartości progowe dla rozpoznania nadciśnienia odpowiednio do 130 mmHg i 80 mmHg. [8] W tabeli 1 zestawiono różnice w klasyfikacji ciśnienia krwi u osób dorosłych w oparciu o aktualne wytyczne: europejskie i amerykańskie.

Tabela 1. Klasyfikacja ciśnienia krwi u osób dorosłych w oparciu o wytyczne europejskich [5] i amerykańskich towarzystw kardiologicznych [8]

Kategoria ciśnienia	Wartości ciśnienia tętniczego (mmHg)	
	Wytyczna europejska z 2018 r. [5]	Wytyczna amerykańska z 2017 r. [8]*
Optymalne	SBP <120 i DBP <80	
Prawidłowe	SBP: 120-129 i/lub DBP: 80-84	SBP <120 i DBP <80
Wysokie prawidłowe	SBP: 130-139 i/lub DBP: 85-89	SBP: 120-129 i DBP <80
Nadciśnienie 1 stopnia	SBP: 140-159 i/lub DBP: 90-99	SBP: 130-139 lub DBP: 80-89
Nadciśnienie 2 stopnia	SBP: 160-179 i/lub DBP: 100-109	SBP $\geq$ 140 lub DBP $\geq$ 90
Nadciśnienie 3 stopnia	SBP $\geq$ 180 i/lub DBP $\geq$ 110	



Izolowane nadciśnienie skurczowe 1 stopnia	SBP: 140-159 i DBP <90	
Izolowane nadciśnienie skurczowe 2 stopnia	SBP: 160-179 i DBP <90	
Izolowane nadciśnienie skurczowe 3 stopnia	SBP $\geq$ 180 i DBP <90	

\* Osoby, których wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego należą do dwóch różnych kategorii należy kwalifikować do wyższej z kategorii ciśnienia; SBP – skurczowe ciśnienie krwi; DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi

Należy podkreślić, że określone w wytycznych wartości odnoszą się do pomiarów klinicznych. Zmienność wartości progowej w zależności od metody pomiaru została przedstawiona w tabeli 2.

Tabela 2. Progowa wartość ciśnienia świadcząca o występowaniu nadciśnienia tętniczego w zależności od metody pomiaru [5, 6]

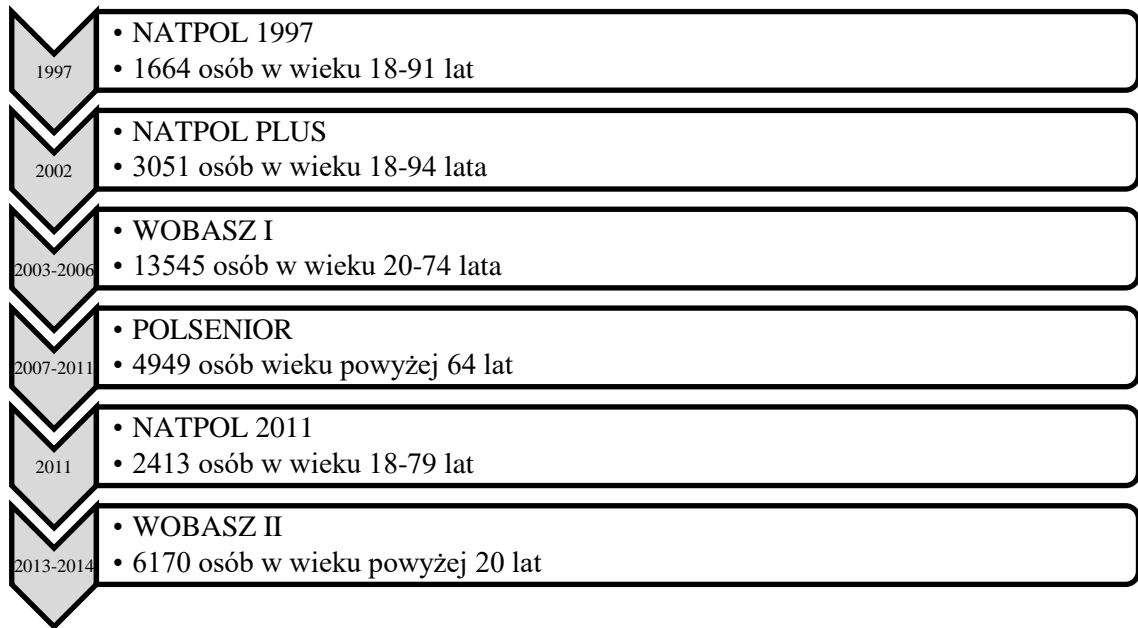
Metoda pomiaru	Wartości ciśnienia tętniczego (mmHg)
Pomiar kliniczny (klasyczny)	SBP $\geq$ 140 i/lub DBP $\geq$ 90
Pomiar wykonany w czasie 24-godzinnej rejestracji ciśnienia tętniczego za pomocą holtera:	
- średnia w ciągu dnia (czuwania)	SBP $\geq$ 135 lub DBP $\geq$ 85
- średnia w ciągu nocy (snu)	SBP $\geq$ 120 lub DBP $\geq$ 70
- średnia 24-godzinna	SBP $\geq$ 130 lub DBP $\geq$ 80
Pomiary w domu	SBP $\geq$ 135 lub DBP $\geq$ 85

SBP – skurczowe ciśnienie krwi; DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi

## 1.2. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego w Polsce i na świecie

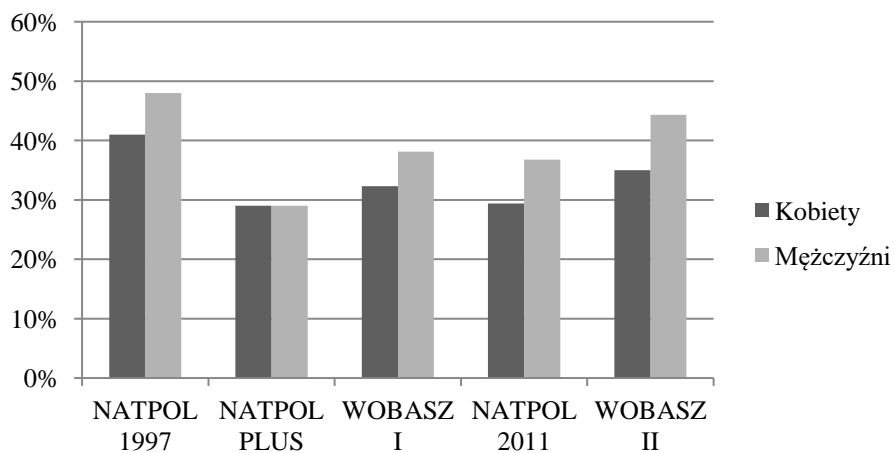
W Polsce przeprowadzono szereg badań populacyjnych mających na celu ocenę częstości występowania nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych, w tym u osób w wieku podeszłym. Na schemacie 1 przedstawiona została skrócona charakterystyka grup badanych w ogólnopolskich programach badawczych zainicjowanych po roku 1996. [9-12]

Schemat 1. Charakterystyka grup biorących udział w ogólnopolskich badaniach populacyjnych po 1996 r.



Dane epidemiologiczne, pochodzące z przedstawionych badań, wskazują na częstość występowania nadciśnienia tętniczego w ogólnej populacji dorosłych oscylującą wokół 35%. Zaobserwowano, że nadciśnienie tętnicze występuje rzadziej u kobiet niż u mężczyzn. Wyjątkiem było badanie NATPOL PLUS, w którym w całej populacji nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic. Na wykresie 1 przedstawiono porównanie częstości występowania nadciśnienia tętniczego u kobiet i mężczyzn biorących udział w poszczególnych badaniach.

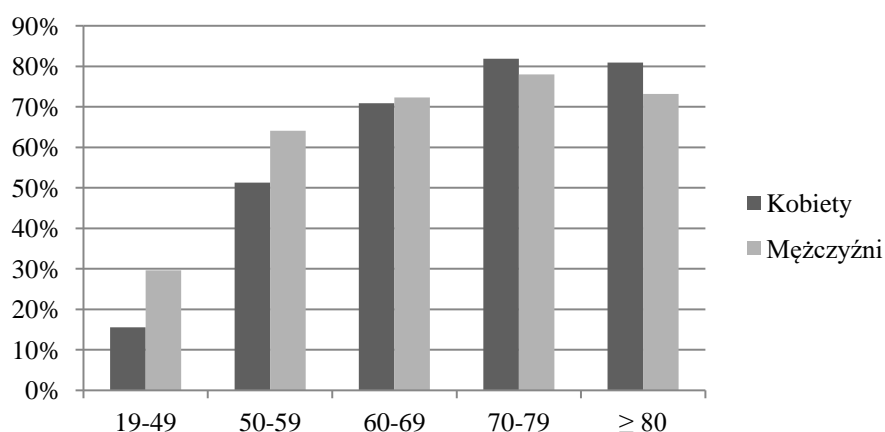
Wykres 1. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w zależności od płci.



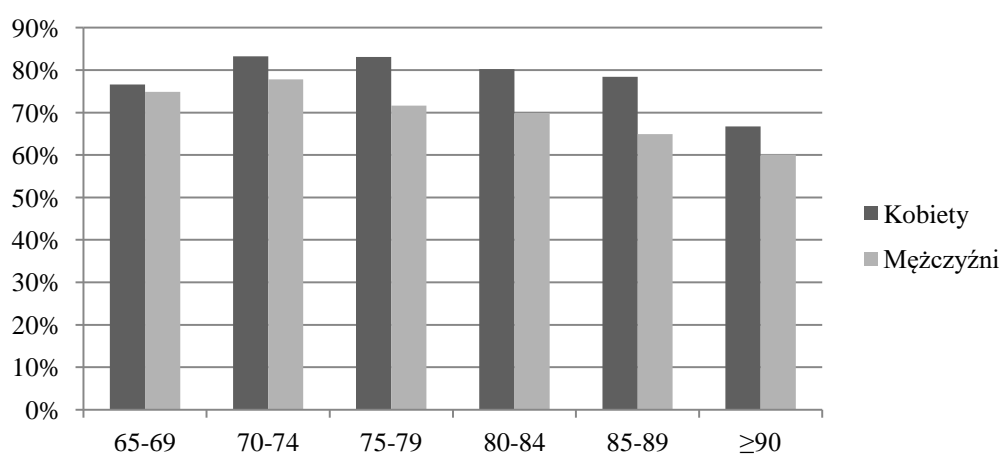
Należy zauważyć, iż w grupie osób między 65 a 70 rokiem życia następuje zmiana wspomnianej tendencji i nadciśnienie tętnicze występuje u większego odsetka kobiet niż mężczyzn. [13] Z danych wynika również wzrost rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego wraz z wiekiem, przy czym zależność tą obserwuje się u osób do 80 roku życia. W grupie osób, które ukończyły 80 lat częstość występowania nadciśnienia spada.

Na wykresach przedstawiono zależność między występowaniem nadciśnienia tętniczego a wiekiem i płcią osób biorących udział w ostatnim badaniu populacyjnym WOBASZ II [11] – wykres 2 oraz badaniu POLSENIOR prowadzonym na grupie osób powyżej 64 r.ż. [10] – wykres 3.

Wykres 2 Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w zależności od wieku i płci osób biorących udział w badaniu WOBASZ II.



Wykres 3 Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w zależności od wieku i płci osób biorących udział w badaniu POLSENIOR.



Analiza trendów w występowaniu nadciśnienia tętniczego na świecie od 1975 do 2015 roku potwierdza, że w krajach Europy Środkowej i Wschodniej był i nadal jest to rozpowszechniony problem zdrowotny. Odsetek chorych w Polsce jest znacząco wyższy od średniej światowej wynoszącej w 2015 roku odpowiednio 24,1% mężczyzn i 20,1% kobiet. [14] Do wspomnianej analizy włączono dane z 1479 badań populacyjnych obejmujących 19,1 miliona uczestników. Na tej podstawie stwierdzono, że w 2015 roku regionami, w których notowano najwyższe wartości ciśnienia krwi były: Europa Środkowa i Wschodnia, Afryka Sub-Saharyjska oraz Azja Południowa. Na przestrzeni 40 lat zaobserwowano natomiast, że w krajach (zarówno zachodnich jak i z rejonu Azji i Pacyfiku) o wysokich dochodach, średnie wartości ciśnienia krwi obniżyły się. Spadek ten jest na tyle wyraźny, że kraje o wysokich dochodach, w których w 1975 roku

notowano jedne z najwyższych wartości, w roku 2015 mogą się pochwalić najniższymi średnimi wartościami ciśnienia krwi na świecie. [14]

### **1.3. Czynniki rozwoju**

Wartości ciśnienia tętniczego krwi zależą od pojemności minutowej serca, oporu naczyń obwodowych oraz objętości krwi krążącej. W warunkach fizjologicznych właściwa regulacja ciśnienia odpowiada za utrzymanie optymalnego ukrwienia oraz dostarczenie tlenu i składników odżywczych do tkanek. Tak kluczowy parametr jest regulowany przez szereg różnych mechanizmów. [15, 16] Również za rozwój nadciśnienia tętniczego odpowiada wiele czynników zwykle wzajemnie na siebie oddziałujących, a ich udział zmienia się między innymi w zależności od wieku. [17, 18] Najczęściej występujące nadciśnienie pierwotne u osób dorosłych może wynikać z zaburzenia niżej wymienionych mechanizmów kontrolnych:

- natriurezy ciśnieniowej,
- układu renina-angiotensyna-aldosteron,
- współczulnego układu nerwowego,
- prostaglandyn,
- funkcji naczyń (zaburzenia obejmujące przebudowę naczyń i zmiany w śródbłonku),
- czynników hormonalnych: peptydy natriuretyczne, kininy, wazopresyna, dopamina. [17-21]

U osób w wieku podeszłym częściej obserwuje się izolowane ciśnienie skurczowe wynikające ze związanego z wiekiem sztywnienia tętnic, miażdżycy i zaburzeń funkcjonowania śródbłonka naczyń. [17]

W 5-15% przypadków dochodzi do wtórnego rozwoju nadciśnienia. Jego przyczynami mogą być między innymi:

- bezdech senny,
- choroba miąższowa nerek,
- choroba naczyń nerkowych (dysplazja włóknisto-mięśniowa, miażdżycy naczyń nerkowych),
- choroby endokrynologiczne (aldosteronizm pierwotny, guz chromochłonny, zespół Cushinga, nadczynność lub niedoczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc),
- koarktacja aorty,
- leki lub inne substancje podnoszące ciśnienie krwi (np. doustne środki antykoncepcyjne, środki odchudzające, donosowe leki obkurczające naczynia krwionośne, stymulanty,

lukrecja, leki immunosupresyjne, antyangiogenne terapie przeciwnowotworowe, sterydy anaboliczne, erytropoetyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne),

- rzadkie choroby genetyczne (zespół Liddle'a, pozorny nadmiar mineralokortykoidów, zespół Gordon'a, zespół Geller'a, hiperaldosteronizm reagujący na leczenie glikokortykoidami). [5, 21]

#### **1.4. Rozwój choroby i powikłania**

Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze prowadzi do zmian w naczyniach, które bezpośrednio lub pośrednio przyczyniają się do wystąpienia powikłań narządowych w obrębie serca, mózgu, nerek i oczu. [5, 22] Występujące u pacjentów z nadciśnieniem stale zwiększone obciążenie lewej komory serca może skutkować upośledzeniem jej rozkurczu, przerostem, powiększeniem lewego przedsionka, zwiększonym ryzykiem arytmii i niewydolności serca zarówno z zachowaną, pośrednią jak i obniżoną frakcją wyrzutową. Zmiany w obrębie mózgu w fazie bezobjawowej obejmują zmiany hiperintensywne w istocie białej, ciche mikroudary, mikrokrwawienia i zmiany zanikowe. Ostrą kliniczną manifestacją uszkodzeń mózgu wynikających z nadciśnienia są przemijający atak niedokrwienny i udar mózgu. Powikłaniem nadciśnienia mogą być również przewlekła choroba nerek i retinopatia nadciśnieniowa. Obecność powikłań narządowych jest jednym z kluczowych czynników, które powinny być brane pod uwagę przy szacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego, ponieważ wpływają na jego zwiększenie. Co więcej w wyniku terapii obniżającej ciśnienie tętnicze krwi można uzyskać cofnięcie się części z bezobjawowych uszkodzeń narządowych i dodatkowo poprawić rokowanie. [5, 18, 23]

## **2. Leczenie nadciśnienia tętniczego**

### **2.1. Dostępne metody leczenia**

Interwencją zalecaną bez względu na stopień nadciśnienia tętniczego jest modyfikacja stylu życia. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym I stopnia z grupy ryzyka niskiego do umiarkowanego należy ocenić efekty 3–6-miesięcznego postępowania niefarmakologicznego przed rozważeniem ewentualnej farmakoterapii. [5, 24] Zastosowanie się do zaleceń dotyczących zdrowego trybu życia korzystnie wpływa również na skuteczność leczenia farmakologicznego, co pozwala na zmniejszenie dawek leków hipotensyjnych. [5, 25] Wśród zaleceń dietetycznych na pierwszy plan wysuwa się ograniczenie podaży sodu. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami ESC/ESH dzienne spożycie sodu powinno być ograniczone do 2 g (co odpowiada 5 g soli kuchennej). [5] Opublikowane w 2016 roku dane z badania przeprowadzonego na grupie 100 osób (60 mężczyzn, 40 kobiet) chorujących na nadciśnienie tętnicze wskazują, że mimo świadomości zaleceń większość badanych się do nich nie stosuje. Na podstawie ankiety przeprowadzonej w trakcie wizyty pacjentów w Poradni Nadciśnienia Tętniczego lub pobytu na Oddziale Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolicznych Szpitala Klinicznego im. Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu ustalono, że w badanej grupie średnie spożycie soli kuchennej wynosiło 6,93 g (mediana

6,39 g, minimum 3,49 g, maksimum 16,63 g). [26] Wśród innych zaleceń dietetycznych należy wymienić:

- zbalansowaną dietę obfitującą w świeże owoce, warzywa, ryby, nienasycone kwasy tłuszczowe, niskotłuszczowy nabiał oraz produkty z pełnego ziarna (dieta DASH);

- ograniczenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych i czerwonego mięsa. [5, 25]

W przypadku osób z nadwagą zalecana jest dieta redukująca masę ciała połączona z regularnym wysiłkiem fizycznym. Również u osób z prawidłową masą ciała regularne ćwiczenia aerobowe pełnią ważną rolę w zapobieganiu i leczeniu nadciśnienia oraz obniżają ryzyko sercowo-naczyniowe i śmiertelność. Modyfikacja stylu życia powinna obejmować także kwestię używek. Rekomendowane jest ograniczenie spożycia alkoholu oraz zaprzestanie palenia tytoniu. [5, 25]

Do ugruntowanych metod leczenia nadciśnienia tętniczego należy także farmakoterapia, która zostanie szerzej omówiona w kolejnym rozdziale niniejszej pracy.

Aktualnie trwają prace nad zastosowaniem wyrobów medycznych w leczeniu nadciśnienia. Jednak ze względu na ograniczoną ilość danych metody wykorzystujące wyroby nie są rekomendowane w rutynowym leczeniu.

## **2.2. Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego**

Leczenie farmakologiczne, którego celem jest uzyskanie kontroli ciśnienia krwi w ciągu 3 miesięcy, powinno być natychmiastowo wdrożone u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem 2 lub 3 stopnia. U pacjentów z nadciśnieniem 1 stopnia o wysokim ryzyku lub z występującymi powikłaniami narządowymi związanymi z nadciśnieniem również należy niezwłocznie rozpocząć farmakoterapię. W pozostałych przypadkach nadciśnienia 1 stopnia w pierwszej kolejności należy wprowadzić modyfikację stylu życia. Jedynie u osób, u których w ciągu 3-6 miesięcy nie uzyskano w ten sposób kontroli ciśnienia tętniczego powinno zostać wprowadzone leczenie farmakologiczne. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi podawanie leków należy rozważyć także u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem krwi oraz bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, w szczególności choroby niedokrwiennej serca. [5, 24]

Na podstawie uaktualnionych danych rekomendowanym celem farmakoterapii jest uzyskanie u wszystkich pacjentów wartości ciśnienia krwi poniżej 140/90 mmHg. U większości leczonych osób, o ile farmakoterapia jest dobrze tolerowana, powinno się dążyć do uzyskania wartości 130/80 mmHg lub niższych. [5, 6, 24] Wyjątkiem jest między innymi grupa pacjentów po 65 roku życia, u których pożądane wartości ciśnienia skurczowego mieszczą się w zakresie 130-139 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego nie przekraczają 80 mmHg. W czasie terapii hipotensyjnej nie powinno się obniżać ciśnienia skurczowego poniżej 120 mmHg. [5, 24]

W farmakoterapii nadciśnienia tętniczego zalecane są aktualnie leki należące do następujących grup:

- wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory konwertazy angiotensyny, leki blokujące receptor AT1 - sartany);
- antagoniści wapnia (preferowane pochodne dihydropirydynowe);
- beta-adrenolityki (preferowane wazodylatacyjne i kardioselektywne);
- diuretyki (preferowane tiazydowe i tiazydopodobne). [5, 24]

Stanowią one podstawę, natomiast w przypadku opornego nadciśnienia tętniczego lub obecności indywidualnych wskazań w leczeniu wykorzystuje się również inne grupy leków (diuretyki pętlowe, diuretyki oszczędzające potas, alfa-adrenolityki, centralne i obwodowe sympatykolityki, agoniści receptorów imidazolowych). [24] W dalszej części omówione zostaną właściwości poszczególnych grup ze wskazaniem zarejestrowanych w Polsce monopreparatów. Następnie przedstawione zostaną aktualnie rekomendowane schematy leczenia oraz dostępność połączeń zalecanych w wytycznych.

### **2.2.1. Leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron**

Pod wpływem reniny dochodzi do przekształcenia angiotensynogenu do angiotensyny I, która z kolei pod wpływem konwertazy angiotensyny jest przekształcana do angiotensyny II nasilającej uwalnianie aldosteronu. Układ renina-angiotensyna-aldosteron pełni istotną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego krwi. Zaburzenia w jego funkcjonowaniu, takie jak nadprodukcja reniny (występująca u ok. 15 % pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym) lub konwertazy angiotensyny, zmiany ilościowe podtypów receptorów dla angiotensyny I czy zachwianie równowagi w obrębie tkankowych układów reniny-angiotensyny, prowadzą do wystąpienia szeregu procesów patofizjologicznych. Poza podwyższeniem ciśnienia krwi dochodzi do rozwoju insulinooporności, procesów zapalnych, zwiększenia produkcji reaktywnych form tlenu oraz aktywacji kinazy białkowej C i receptorów dla angiotensyny II. Zmiany te wywołują uszkodzenia śródbłonna naczyń, miażdżycę, mikro- i makroangiopatie, jak również osteoklastogenezę oraz degenerację neuronów dopaminergicznych. Efektem tego mogą być: wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego, uszkodzenie i niewydolność nerek, osteoporoza oraz choroba Parkinsona. [27, 28] Leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron należące do grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów angiotensyny II są aktualnie zalecane jako podstawa farmakoterapii nadciśnienia tętniczego. [5, 24]

#### **2.2.1.1. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I)**

Inhibitory konwertazy angiotensyny hamują przekształcanie nieaktywnej angiotensyny I do biologicznie aktywnej angiotensyny II blokując tym samym kaskadę procesów prowadzących do skurczu naczyń, wzrostu objętości płynów krążących oraz zwiększonego uwalniania amin katecholowych. Poza leczeniem nadciśnienia tętniczego ACE-I znalazły również zastosowanie w terapii takich schorzeń jak: niewydolność serca, zawał serca, stabilna choroba wieńcowa, niewydolność nerek, glomerulopatie, cukrzyca, zespół metaboliczny, przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych oraz w prewencji pierwotnej i wtórnej udaru mózgu [29, 30]

Cechą charakterystyczną ACE-I jest korzystny wpływ na frakcje lipidowe oraz metabolizm kłębuszków nerkowych i redukcja albuminurii. Leki z tej grupy hamują postęp przewlekłej niewydolności nerek również tej związanej z cukrzycą. Przeciwwskazaniami do ich stosowania są: ciąża, hiperkaliemia, obustronne zwężenie tętnic nerkowych, wcześniejsze wystąpienie obrzęku naczynioruchowego. [5, 29] Wśród najczęstszych działań niepożądanych będących powodem przerwania stosowania leków z grupy ACE-I wymienić można:

- suchy kaszel (występujący u 5-19% pacjentów);
- zaburzenia smaku (po kaptoprylu);
- zaburzenia czynności nerek (u pacjentów z niewydolnością nerek przy doborze leku należy uwzględnić drogę jego eliminacji);
- obrzęk naczyniopochodny;
- hiperkaliemię (należy okresowo kontrolować stężenie potasu w surowicy w szczególności u pacjentów z niewydolnością nerek, przyjmujących spironolakton lub inhibitory cyklooksygenazy-2; podwyższone ryzyko hiperkaliemii występuje również u palaczy, pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami lękowo-depresyjnymi).
- cytopenię;
- hipotonię ortostatyczną (szczególnie krótkodziałające ACE-I, u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, hiponatremią, hipowolemią, po 75 r.ż., przyjmujących diuretyki lub leki rozszerzające naczynia);
- zawroty głowy. [30]

W Polsce dostępne są aktualnie monopreparaty następujących ACE-I:

- lizinoprylu – jedyny lek z grupy ACE-I działający tylko bezpośrednio;  $T_{1/2}$  12,6 h; wydalany przez nerki;
- kaptoprylu - jedyny lek z grupy ACE-I działający zarówno bezpośrednio jak i poprzez aktywne metabolity;  $T_{1/2}$  metabolitu < 2 h; wydalany przez nerki;
- chinaprylu - prolek;  $T_{1/2}$  metabolitu 3 h; wydalany przez nerki;
- enalaprylu - prolek;  $T_{1/2}$  metabolitu 6-11 h; wydalany przez nerki;
- cylazaprylu - prolek;  $T_{1/2}$  metabolitu 7-10 h; wydalany przez nerki;
- peryndoprylu - prolek;  $T_{1/2}$  metabolitu 9-11 h; wydalany przez nerki;
- benazeprylu - prolek;  $T_{1/2}$  metabolitu 12 h; wydalany przez nerki;



- ramiprylu - prolek;  $T_{1/2}$  metabolitu 13-29 h; wydany przez nerki;
- zofenaprylu - prolek;  $T_{1/2}$  metabolitu 5,5 h; wydany przez nerki i wątrobę;
- trandolaprylu - prolek;  $T_{1/2}$  metabolitu 15-25 h; wydany przez wątrobę i nerki;
- imidaprylu - prolek;  $T_{1/2}$  metabolitu 24,8 h; wydany przez wątrobę i nerki. [30-33]

### **2.2.1.2. Leki blokujące receptor AT1 (sartany)**

Sartany blokują kompetycyjnie (losartan) lub niekompetycyjnie (pozostałe sartany) receptory AT1. [29] Są stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego szczególnie u pacjentów, u których odstawiono ACE-I z powodu kaszlu, jak również tych po zawale mięśnia sercowego lub ze współistniejącą niewydolnością serca, przerostem lewej komory serca, cukrzycą typu 2 lub białkomoczem. [34] Podobnie jak ACE-I sartany redukują albuminurię i hamują postęp przewlekłej niewydolności nerek również tej związanej z cukrzycą. [5] Przeciwwskazaniami do ich stosowania są: ciąża, hiperkaliemia, obustronne zwężenie tętnic nerkowych. [5, 35] Sartany charakteryzują się bardzo dobrą tolerancją i znacząco niższym wskaźnikiem zaprzestania terapii z powodu działań niepożądanych ze wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych. [5] Odnotowana w badaniach częstość występowania działań niepożądanych jest porównywalna z placebo, a wśród najczęstszych wymienić można:

- zakażenia górnych dróg oddechowych,
- bóle głowy,
- kaszel (występuje znacząco rzadziej niż w przypadku ACE-I),
- uczucie zmęczenia/braku sił,
- zawroty głowy,
- biegunka,
- mdłości. [34]

W Polsce dostępne są aktualnie monopreparaty następujących sartanów:

- losartanu – jedyny sartan będący antagonistą kompetywnym (jego aktywny metabolit jest antagonistą niekompetywnym);  $T_{1/2}$  2 h (aktywny metabolit 6-9 h); istotny efekt pierwszego przejścia;
- eprosartanu –  $T_{1/2}$  5-9 h;
- walsartanu –  $T_{1/2}$  6 h;
- kandesartanu – prolek;  $T_{1/2}$  9 h;
- olmesartanu – prolek;  $T_{1/2}$  10-15 h;

- azylsartanu – prolek;  $T_{1/2}$  11 h;
- irbesartanu –  $T_{1/2}$  11-15 h;
- telmisartanu –  $T_{1/2}$  24 h. [29, 33, 36]

W ostatnim czasie dostępność poszczególnych sartanów była ograniczona w związku ze zidentyfikowaniem potencjalnie niebezpiecznych zanieczyszczeń powstających na etapie produkcji substancji czynnych. Aktualnie w obrocie mogą się znajdować jedynie produkty, dla których nie są przekroczone limity ustalone przez Europejską Agencję Leków. [37]

### 2.2.2. Antagoniści wapnia

Bramkowane napięciem kanały wapniowe w komórkach pobudliwych pełnią kluczowe funkcje, w tym w uwalnianiu przekazników i wydzielaniu hormonów oraz w sprzężeniu wzbudzająco-transkrypcyjnym i wzbudzająco-skurczowym. [38] W regulacji ciśnienia tętniczego krwi szczególną rolę odgrywają bramkowane napięciem kanały wapniowe typu L (o długim okresie otwarcia) dominujące w mięśniu sercowym oraz mięśniach gładkich naczyń. Pod wpływem wnikania przez otwarte kanały jonów wapnia z przestrzeni zewnątrzkomórkowej dochodzi do zwiększenia ich stężenia w komórce, nie tylko na skutek ich napływu, ale również w wyniku pobudzenia ich uwalniania z siateczki sarkoplazmatycznej (komórki mięśniowe) lub śródplazmatycznej (pozostałe komórki). Prowadzi to do depolaryzacji komórek mięśni gładkich naczyń, mięśnia sercowego i układu bodźco-przewodzącego. Na skutek nadmiernego nagromadzenia jonów wapnia w tych komórkach może dochodzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca i tachykardii. [35]

Antagoniści wapnia są niejednorodną grupą leków o szerokim zastosowaniu uwarunkowanym budową chemiczną danej substancji czynnej. Wskazane są m.in. w leczeniu nadciśnienia tętniczego, zaburzeń rytmu serca, choroby niedokrwiennej serca, zespole Raynauda, zaburzeniach krążenia mózgowego i obwodowego oraz w przedwczesnym porodzie. [38, 39] Spośród leków hamujących napływ jonów wapnia do wnętrza komórek w kardiologii znalazły zastosowanie:

- pochodne dihydropirydyny działające przede wszystkim na naczynia krwionośne (rozszerzenie tętniczek obwodowych);
- pochodne fenyloalkiloaminy działające przede wszystkim na serce (zmniejszenie kurczliwości, zwolnienie rytmu zatokowego i przewodnictwa w układzie bodźco-przewodzącym);
- pochodne benzotiazepiny łączące działanie na naczynia krwionośne i serce (działanie to jest słabsze niż, odpowiednio, pochodnych dihydropirydyny i fenyloalkiloaminy). [35, 39]

Antagoniści wapnia z wyżej wymienionych grup są aktualnie powszechnie stosowane w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, przy czym większość randomizowanych badań

klinicznych prowadzona była z użyciem pochodnych dihydropirydyny (szczególnie amlodypiny) [5] i ta grupa jest preferowana w leczeniu nadciśnienia tętniczego wg wytycznych. [24]

Poza działaniem na naczynia krwionośne i/lub serce i układ bodźco-przewodzący antagoniści wapnia wykazują również działanie antyagregacyjne, antyproliferacyjne oraz hamujące cząsteczki adhezyjne. [39] Należy również zwrócić uwagę na korzystny wpływ tych leków na redukcję występowania udarów mózgu. Jest on większy niż można wnioskować z uzyskanego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. [5] Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC/ESH brak jest bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania pochodnych dihydropirydyny. Do możliwych przeciwwskazań zaliczają się: tachyarytmia, niewydolność serca (ze zredukowaną frakcją wyrzutową, III lub IV klasy), występowanie ciężkiego obrzęku kończyn dolnych. [5] Bezwzględnymi przeciwwskazaniami do stosowania leków z pozostałych dwóch grup są: blok zatokowo-przedsionkowo lub przedsionkowo-komorowy wysokiego stopnia, ciężka dysfunkcja lewej komory (frakcja wyrzutowa <40%) i bradykardia (częstość akcji serca <60 uderzeń na minutę). Możliwym przeciwwskazaniem są zaparcia. [5, 35] Profil działań niepożądanych uzależniony jest od budowy chemicznej jak również od rodzaju preparatu. Podczas stosowania leków z grupy antagonistów wapnia najczęściej odnotowywano występowanie następujących działań niepożądanych:

- hipotonia;
- bradykardia;
- blok przedsionkowo-komorowy;
- niewydolność serca;
- nudności i wymioty (głównie po diltiazemie);
- zaparcia (głównie po werapamilu);
- krwawienia z przewodu pokarmowego;
- zaburzenia czynności wątroby (szczególnie po werapamilu);
- bóle głowy (po pochodnych dihydropirydyny);
- zawroty głowy (po pochodnych dihydropirydyny)
- zaczerwienienie twarzy,
- obrzęki kończyn dolnych (po pochodnych dihydropirydyny),
- przerost dziąseł,
- uogólniony świąd skóry,
- ginekomastia (po pochodnych dihydropirydyny). [35, 39]

W Polsce dostępne są aktualnie monopreparaty następujących antagonistów wapnia przeznaczonych do leczenia nadciśnienia tętniczego:

- z grupy pochodnych dihydropirydyny
  - amlodypina – lek III generacji;  $T_{1/2}$  31-50 h; nieaktywne metabolity;
  - lacydypina – lek III generacji;  $T_{1/2}$  13-19 h; metabolity o bardzo małej aktywności;
  - lerkaniidypina – lek III generacji;  $T_{1/2}$  8-10 h; nieaktywne metabolity;
  - felodypina – lek II generacji;  $T_{1/2}$  25 h; nieaktywne metabolity;
  - izradypina – lek II generacji;  $T_{1/2}$  8-12 h; nieaktywne metabolity;
  - nitrendypina – lek II generacji;  $T_{1/2}$  8-12 h; nieaktywne metabolity;
- z grupy pochodnych fenyloalkilaminy
  - werapamil –  $T_{1/2}$  3-7 h; aktywne metabolity;
- z grupy pochodnych benzotiazepiny
  - diltiazem –  $T_{1/2}$  2-11 h; aktywne metabolity. [29, 33, 39-46]

### 2.2.3. Beta-adrenolityki

Pod wpływem aktywacji układu współczulnego następuje przyspieszenie akcji serca (receptory beta1) i skurcz naczyń obwodowych (receptory alfa1). W wyniku zwiększenia pojemności minutowej serca oraz oporu obwodowego naczyń dochodzi do wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Dodatkowo na skutek pobudzenia receptorów beta w nerkach zwiększa się aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, który również pełni istotną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego krwi. [27, 47] Poza podwyższeniem ciśnienia krwi nadmierna aktywacja układu współczulnego prowadzi do przerostu mięśnia sercowego, przebudowy ścian naczyń, wzrostu hematokrytu, zwiększenia agregacji płytek krwi, upośledzenia funkcji nabłonka naczyń oraz baroreceptorów tętnicznych. [47]

Uważa się, że beta-adrenolityki obniżają ciśnienie tętnicze krwi przede wszystkim poprzez zwolnienie akcji i zmniejszenie siły skurczu serca przekładające się na spadek pojemności minutowej, hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, zmniejszenie reaktywności baroreceptorów oraz hamowanie uwalniania noradrenaliny z zakończeń nerwowych. [47, 48] Wybrane leki z tej grupy (nebiwolol, celiprolol, karwedilol) posiadają również właściwości rozszerzające naczynia krwionośne. [5] Beta-adrenolityki są szczególnie przydatne w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z objawową dławicą piersiową, objawami krążenia hiperkinetycznego, chorobą wieńcową (szczególnie po zawale serca), z niewydolnością serca, wymagających kontroli częstości akcji serca oraz jako alternatywa dla leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron u kobiet w wieku rozrodczym. [5, 24] Są wskazane szczególnie u młodszych osób. Mogą być stosowane u pacjentów ze współistniejącą przewlekłą

obturacyjną chorobą płuc. [24] Poza leczeniem chorób sercowo-naczyniowych beta-adrenolityki znalazły również zastosowanie w terapii: jaskry, migrenowych bóli głowy, lęku sytuacyjnego, łagodnego drżenia samoistnego i objawów sercowych nadczynności tarczycy. [49]

Beta-adrenolityki stanowią zróżnicowaną grupę leków różniącą się zarówno powinowactwem do receptorów adrenergicznych, wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną, jak również właściwościami fizykochemicznymi, przekładającymi się na działanie farmakologiczne poszczególnych substancji. Cechą charakterystyczną tej grupy leków jest najwyższa skuteczność w zapobieganiu wzrostowi ciśnienia tętniczego wywołanemu stresem lub statycznym wysiłkiem fizycznym. [47] Bezwzględny przeciwwskazaniem do ich stosowania są: astma, blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy wysokiego stopnia, bradykardia (częstość akcji serca <60 uderzeń na minutę). [5] Przy doborze leczenia należy uwzględnić konieczność dostosowania dawek u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. Niewydolność nerek prowadzi do kumulacji leków hydrofilowych (wydalanych przez nerki), z kolei niewydolność wątroby wpływa na silniejsze działanie leków lipofilowych. [47] Właściwości poszczególnych substancji wpływają również na profil bezpieczeństwa. Podczas leczenia beta-adrenolitykami mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

- bradykardia (głównie po lekach pozbawionych wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej);
- blok przedsionkowo-komorowy;
- skurcz oskrzeli (głównie po nioselektywnych beta-adrenolitykach);
- skurcz naczyń obwodowych (głównie po nioselektywnych beta-adrenolitykach);
- chromanie przestankowe (głównie po nioselektywnych beta-adrenolitykach);
- zespół metaboliczny (cukrzyca, hiperlipidemia);
- zmęczenie;
- upośledzenie tolerancji wysiłku;
- bezsenność (głównie po lekach lipofilowych, szczególnie po propranololu);
- koszmary nocne (głównie po lekach lipofilowych, szczególnie po propranololu);
- impotencja (głównie po lekach lipofilowych). [35, 47, 48]

Należy również zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia zespołu odstawienia w przypadku nagłego przerwania stosowania beta-adrenolityków. Wynika ono ze zmian w ekspresji receptorów beta-adrenergicznych będących wynikiem długotrwałej terapii tą grupą leków. Zaprzeszanie stosowania beta-adrenolityków powinno być poprzedzone stopniową redukcją dawki. [47]

W Polsce dostępne są aktualnie monopreparaty następujących beta-adrenolityków:

- blokujących selektywnie receptory beta1-adrenergiczne (kardioselektywne):
  - esmololu - preparaty podawane dożylnie w leczeniu tachykardii i nadciśnienia tętniczego występujących w okresie okołoperacyjnym i niewyrównanej tachykardii zatokowej, jeżeli w ocenie lekarza szybka akcja serca wymaga szczególnej interwencji;  $T_{1/2}$  0,15 h; metabolizowany przez esterazy krwi; wydalany przez nerki;
  - metoprololu -  $T_{1/2}$  3-4 h; wydalany przez nerki;
  - acebutololu – wykazuje słabą wewnętrzną aktywność sympatykomimetyczną;  $T_{1/2}$  3-4 h; wydalany przez nerki i wątrobę;
  - celiprololu - wykazuje wewnętrzną aktywność sympatykomimetyczną; słabo hamuje również receptory alfa1; słabo pobudza receptory beta2 w oskrzelach;  $T_{1/2}$  4-5 h; wydalany przez wątrobę;
  - atenololu -  $T_{1/2}$  6-9 h; wydalany przez nerki;
  - nebiwololu - aktywuje syntezę tlenu azotu przez komórki śródbłonna;  $T_{1/2}$  10-50 h (istotna genetycznie uwarunkowana szybkość metabolizmu); wydalany przez nerki i wątrobę;
  - betaksololu -  $T_{1/2}$  9-12 h; wydalany przez nerki;
  - bisoprololu -  $T_{1/2}$  9-12 h; wydalany przez nerki i wątrobę;
- blokujących nieselektywnie receptory beta1- i beta2-adrenergiczne:
  - propranololu -  $T_{1/2}$  3-4 h; wydalany przez wątrobę;
  - karwedylolu - blokuje również receptory alfa1-adrenergiczne;  $T_{1/2}$  7-10 h; wydalany przez wątrobę;
  - sotalolu - prawoskrętnym izomer działa antyarytmicznie;  $T_{1/2}$  12 h; wydalany przez nerki. [33, 35, 47, 50, 51]

#### **2.2.4. Diuretyki**

Diuretyki są niejednorodną grupą leków o działaniu moczopędnym. Cechą wspólną diuretyków wykorzystywanych w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego jest zwiększanie wydalania jonów sodu (poprzez hamowanie ich wchłaniania zwrotnego w kanalikach nerkowych) oraz wody. Przyjmuje się, że za działanie hipotensyjne odpowiada w początkowym okresie zmniejszenie objętości krwi krążącej i zmniejszenie pojemności minutowej serca. Natomiast przy długotrwałym stosowaniu dochodzi do normalizacji powyższych parametrów, a obniżenie ciśnienia tętniczego jest wynikiem zmniejszenia oporu obwodowego. Poszczególne grupy diuretyków różnią się między sobą punktem uchwytu i siłą działania. W farmakoterapii nadciśnienia tętniczego stosuje

się diuretyki: tiazydowe, tiazydopodobne, pętlowe oraz oszczędzające potas. [52, 53] Aktualne wytyczne w I i II rzucie farmakoterapii preferują pierwsze dwie z wymienionych grup leków moczopędnych. [24]

#### **2.2.4.1. Diuretyki tiazydowe**

Diuretyki tiazydowe wykazują swoje działanie po aktywnym wydzieleniu do światła kanalika nerkowego. Hamują kotransporter Na-Cl w kanaliku dystalnym upośledzając wchłanianie zwrotne jonów sodu i chloru. Prowadzi to do zwiększenia stężenia jonów sodu w kanaliku zbiorczym, nasilonej wymiany jonów sodu i potasu oraz utraty poza jonami sodu również jonów potasu. Dodatkowo na skutek ich działania wchłanianie zwrotne jonów magnezu zmniejsza się, a jonów wapnia nasila się. Diuretyki tiazydowe wykazują umiarkowaną siłę działania sodopędnego. [52-54]

Poza leczeniem nadciśnienia tętniczego, szczególnie u osób w podeszłym wieku z wczesnym stadium przewlekłej choroby nerek i niewydolnością serca, diuretyki tiazydowe znalazły również zastosowanie w terapii schorzeń przebiegających z retencją płynów, takich jak: przewlekła zastoinowa niewydolność serca, przewlekła choroba nerek, zdekompensowana marskość wątroby. Aby diuretyki tiazydowe mogły wywołać efekt moczopędny przesączanie kłębuszkowe musi być większe niż 30 ml/min. [52, 55]

Cechą charakterystyczną diuretyków tiazydowych jest stopniowe rozwijanie się efektu hipotensyjnego, zwykle w ciągu 4-6 tygodni leczenia. Dodatkowo leki te cechuje płaska lub o niewielkim nachyleniu krzywa zależności odpowiedzi od dawki. [56] Brak istotnej różnicy w obniżeniu ciśnienia tętniczego po zastosowaniu najniższej i najwyższej skutecznej dawki znajduje odzwierciedlenie w dawkowaniu diuretyków tiazydowych w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego. Bezpośrednim przeciwwskazaniem do ich stosowania jest dna moczanowa. Wśród pośrednich przeciwwskazań wymienia się: zespół metaboliczny, nietolerancję glukozy, ciążę, hiperkalcemię i hipokaliemię. [5] Wśród działań niepożądanych leków z grupy diuretyków tiazydowych wymienić można:

- hipotonię ortostatyczną;
- zaburzenia elektrolitowe (zmniejszenie stężenia jonów sodu, potasu, magnezu i wodoru, zwiększenie stężenia jonów wapnia w osoczu);
- zaburzenia metaboliczne (zwiększenie stężenia kwasu moczowego, glukozy, cholesterolu i trójglicerydów w osoczu);
- zaburzenia erekcji i impotencja;
- osłabienie,
- senność,
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe,
- uczulenia. [48, 53, 57]

W Polsce dostępne są aktualnie monopreparaty hydrochlorotiazydu. [33]

#### **2.2.4.2. Diuretyki tiazydopodobne**

Diuretyki tiazydopodobne pomimo różnic w budowie chemicznej wykazują działanie analogiczne do diuretyków tiazydowych. Również muszą zostać aktywnie wydzielone do światła kanalika nerkowego, gdzie hamują kotransporter Na-Cl w kanaliku dystalnym upośledzając wchłanianie zwrotne jonów sodu i chloru. Wykazują też umiarkowaną siłę działania sodopędnego. [52, 54]

Poza leczeniem nadciśnienia tętniczego, część diuretyków tiazydopodobnych znalazła również zastosowanie w terapii schorzeń przebiegających z retencją płynów, takich jak: niewydolność krążenia, marskość wątroby, przewlekła niewydolność nerek i zespół nerczycowy. [48, 52, 58]

Cechą charakterystyczną diuretyków tiazydopodobnych jest dłuższy czas działania. [29, 53] Dodatkowo indapamid wyróżnia się zdolnością do hamowania agregacji płytek krwi, redukcji wolnych rodników oraz spowalniania namnażania się komórek mięśni gładkich w warunkach *in vitro*. [52] Podobnie jak w przypadku diuretyków tiazydowych bezpośrednim przeciwwskazaniem do ich stosowania jest dna moczanowa. Wśród pośrednich przeciwwskazań wymienia się: zespół metaboliczny, nietolerancję glukozy, ciążę, hiperkalcemię i hipokaliemię. [5] Ze względu na wspólny mechanizm działania również działania niepożądane leków z grupy diuretyków tiazydopodobnych są analogiczne jak w przypadku diuretyków tiazydowych. Wyjątkiem jest indapamid, który nie zwiększa stężenia kwasu moczowego i nie wpływa niekorzystnie na gospodarkę lipidową. [55]

W Polsce dostępne są aktualnie monopreparaty następujących diuretyków tiazydopodobnych:

- indapamidu - początek działania moczopędnego po 1-2 h, czas działania moczopędnego wynosi 24 h, przy  $T_{1/2}$  18-36 h;

- chlortalidonu - początek działania moczopędnego po 2 h, czas działania moczopędnego wynosi 24-72 h, przy  $T_{1/2}$  44 h. [33, 48, 52]

#### **2.2.5. Inne leki hipotensyjne**

Omówione poniżej grupy leków są wykorzystywane w III lub dalszych rzutach terapii nadciśnienia tętniczego w przypadku oporności na zastosowane wcześniej leczenie lub istnienia indywidualnych wskazań. [24]

##### **2.2.5.1. Diuretyki pętlowe**

Diuretyki pętlowe wykazują swoje działanie po aktywnym wydzieleniu do światła kanalika nerkowego. Poprzez zablokowanie kotransportera Na-K-2Cl hamują wchłanianie zwrotne jonów chloru, oraz wtórnie jonów sodu, we wstępującym odcinku pętli nefronu. Prowadzi to do zwiększenia stężenia jonów sodu w kanalikach dystalnym i zbiorczym i nasilonej wymiany jonów sodu, potasu i wodoru. Skutkuje to zwiększoną utratą wymienionych jonów. Dodatkowo na skutek działania diuretyków pętlowych



zmniejsza się wchłanianie zwrotne jonów magnezu i wapnia. Diuretyki pętlowe wykazują silne działanie sodopędne. [52, 54]

Poza leczeniem nadciśnienia tętniczego diuretyki pętlowe znalazły również zastosowanie w terapii schorzeń przebiegających z retencją płynów, takich jak: niewydolność serca, ostra i przewlekła niewydolność nerek, marskość wątroby oraz nagłych stanach wymagających szybkiego zmniejszenia objętości płynów krążących (furosemid podawany parenteralnie). Aby diuretyki pętlowe mogły wywołać efekt moczopędny przesączanie kłębuszkowe musi być większe niż 5 ml/min. [35, 52]

Cechą charakterystyczną diuretyków pętlowych jest pobudzanie syntezy prostaglandyn w nerkach, które skutkuje zwiększeniem przesączania kłębuszkowego i nasileniem efektu moczopędnego. Dodatkowo wykazują one działanie pozanerkowe powodując wzrost pojemności żyłnej. [52] Przeciwwskazania do ich stosowania obejmują: niewydolność nerek z bezmoczem, śpiączka wątrobowa oraz ciężka niewydolność nadnerczy. [35] Wśród działań niepożądanych leków z grupy diuretyków pętlowych wymienić można:

- zaburzenia elektrolitowe (zmniejszenie stężenia jonów sodu, potasu, magnezu, wapnia i wodoru);
- zaburzenia metaboliczne (zwiększenie stężenia kwasu moczowego, glukozy, cholesterolu i trójglicerydów w osoczu);
- nefrotoksyczność
- zaburzenia słuchu;
- zaburzenia hemodynamiczne;
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe,
- uszkodzenie szpiku;
- zwiększenie lepkości krwi;
- uczulenia. [35, 52-54, 57]

W Polsce dostępne są aktualnie monopreparaty następujących diuretyków pętlowych:

- torasemidu - początek działania moczopędnego po 1-2 h, czas działania moczopędnego wynosi 6-12 h, przy  $T_{1/2}$  3-4 h;
- furosemidu - początek działania moczopędnego po 20-60 min (podanie doustne), czas działania moczopędnego wynosi 4-8 h, przy  $T_{1/2}$  1-2 h (w przewlekłej niewydolności nerek okres półtrwania wydłuża się do 13 h). [33, 35, 52, 53, 55]

#### **2.2.5.2. Diuretyki oszczędzające potas**

Do diuretyków oszczędzających potas zalicza się antagonistów aldosteronu oraz leki blokujące kanały sodowe w końcowym odcinku kanalika dystalnego i kanaliku

zbiorczym. Leki te hamują wymianę jonów sodu na jony potasu i wodoru. W przeciwieństwie do innych leków moczopędnych antagoniści aldosteronu wykazują swoje działanie po dotarciu do miejsca uchwytu wraz z krwią. Blokują receptory aldosteronu znajdujące się w komórkach kanalik zbiorczego wpływając na pompę sodowo-potasową oraz wrażliwe na aldosteron nabłonkowe kanały sodowe. Natomiast leki blokujące kanały sodowe działają od strony światła kanalika zmniejszając przepuszczalność błony komórkowej dla jonów sodu. Diuretyki oszczędzające potas wykazują łagodne działanie sodopędne. [35, 52-54] W Polsce w monoterapii nadciśnienia tętniczego zastosowanie znalazł spironolakton należący do antagonistów aldosteronu. Amilorid będący przedstawicielem leków blokujących kanały sodowe jest stosowany w leczeniu nadciśnienia tylko w produkcie złożonym. [33]

Poza wspomagającym leczeniem nadciśnienia tętniczego, diuretyki oszczędzające potas są stosowane w terapii następujących schorzeń: hiperaldosteronizm pierwotny, obrzęki w niewydolności serca, marskości wątroby i zespołu nerczycowym związane z hiperaldosteronizmem wtórnym, moczówka prosta wywołana litem oraz miastenia (jako leczenie uzupełniające). [35, 52]

Ze względu na czas potrzebny do zablokowania receptorów aldosteronu leki z grupy antagonistów aldosteronu wywołują efekt moczopędny z opóźnieniem od kilku do kilkunastu dni od podania. [54] Wśród przeciwwskazań do stosowania diuretyków oszczędzających potas wymienia się: hiperkaliemię, ciążę, niewydolność wątroby, niewydolność nerek. [35, 53] Wśród najczęstszych działań niepożądanych leków z tej grupy wymienić można:

- zaburzenia elektrolitowe (zwiększenie stężenia jonów potasu i wodoru w osoczu);
- hirsutyzm;
- zaburzenia miesiączkowania;
- pogrubienie głosu;
- ginekomastię, tkliwość sutków;
- spadek libido, impotencję. [35, 53, 57]

Spironolakton cechuje się początkiem działania moczopędnego po 12 h [48], czasem działania moczopędnego wynoszącym 48-72 h, przy  $T_{1/2}$  10-23 h. [53]

W Polsce w leczeniu nadciśnienia tętniczego dostępne są aktualnie monopreparaty spironolaktonu. Natomiast amilorid jest zarejestrowany tylko w połączeniu z hydrochlorotiazydem. [33]

### **2.2.5.3. Alfa-adrenolityki**

Wpływ aktywacji układu współczulnego na wzrost ciśnienia tętniczego krwi opisany został w niniejszej pracy w punkcie dotyczącym beta-adrenolityków. Na skutek skurczu naczyń obwodowych, za który odpowiada pobudzenie receptorów alfa<sub>1</sub>, dochodzi

do zwiększenia oporu obwodowego naczyń. [27, 47] Alfa-adrenolityki zmniejszają opór obwodowy nie wpływając istotnie na pojemność minutową i częstość akcji serca. [59]

Poza leczeniem nadciśnienia tętniczego, leki z tej grupy są także wykorzystywane w leczeniu przerostu gruczoły krokowego. [35, 60]

Cechą charakterystyczną alfa-adrenolityków jest ich korzystny wpływ na gospodarkę lipidową. Stosowane długotrwale przyczyniają się również do zmniejszenia insulinooporności. Przeciwwskazania do stosowania obejmują niewydolność serca, ciążę i okres karmienia piersią. [35, 59] Wśród najczęstszych działań niepożądanych tej grupy leków wymienić można: zmęczenie, bóle głowy, nudności, kołatanie serca i hipotonię ortostatyczną (poza doksazosyną w formach o modyfikowanym uwalnianiu). [59]

W Polsce ze wskazaniem w leczeniu nadciśnienia tętniczego dostępne są aktualnie monopreparaty następujących alfa-adrenolityków:

- doksazosyny -  $T_{1/2}$  22 h,

- terazosyny –  $T_{1/2}$  ok. 12 h,

- urapidylu -  $T_{1/2}$  ok. 3 h, wykazuje dodatkowo działanie ośrodkowe oraz wazodylatacyjne, w Polsce dostępny tylko w postaciach parenteralnych do stosowania doraźnego. [33, 35, 59, 61]

Ponadto zarejestrowane są preparaty zawierające tamsulozynę oraz alfuzosynę. Jednak ze względu na większe powinowactwo do receptorów zlokalizowanych w gruczole krokowym ich skuteczność hipotensyjna jest niższa, a zarejestrowane wskazania nie obejmują leczenia nadciśnienia tętniczego. [33, 59] Natomiast w aktualnych wytycznych PTNT pojawia się sugestia, aby u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz łagodnym przerostem gruczołu krokowego stosować uroselektywną tamsulozynę. [24]

#### **2.2.5.4. Leki hipotensyjne działające ośrodkowo**

Działają na receptory zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym. Grupa ta obejmuje substancje o różnym powinowactwie do poszczególnych typów receptorów regulujących napięcie naczyń tętniczych i czynność serca. Zróżnicowany mechanizm działania przekłada się na odmienny profil farmakologiczny, który zostanie omówiony oddzielnie dla każdego z leków.

W Polsce dostępne są monopreparaty następujących leków hipotensyjnych o działaniu ośrodkowym:

- metyldopy – pobudza receptory alfa2-adrenergiczne,  $T_{1/2}$  3-4 h, działanie hipotensyjne 6-8 h. Nasila działanie innych leków hipotensyjnych. Może powodować hipotonię ortostatyczną, suchość w jamie ustnej, senność, zaburzenia układu pozapiramidowego oraz wzrost stężenia prolaktyny. Jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży. Przeciwwskazana u pacjentów z chorobami wątroby,

depresją, guzem chromochłonnym oraz leczonych inhibitorami monoaminooksydazy. [59, 62]

- klonidyny – pobudza receptory alfa<sub>2</sub>-adrenergiczne (również obwodowe) oraz imidazolowe typu 1, działanie hipotensyjne 6-12 godzin. Początkowo może wywoływać wzrost ciśnienia tętniczego. Wchodzi w interakcje z beta-adrenolitykami (bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy); leki moczopędne i wazodylatacyjne nasilają jej działanie. Działa również uspokajająco, przeciwlękowo, przeciwbólowo, zwiększa łaknienie i hamuje wydzielanie śliny. Przy nagłym odstawieniu leku dochodzi do gwałtownego wzrostu ciśnienia tętniczego. Przeciwwskazaniem do stosowania jest ciężka bradyarytmia. [35, 59, 63]

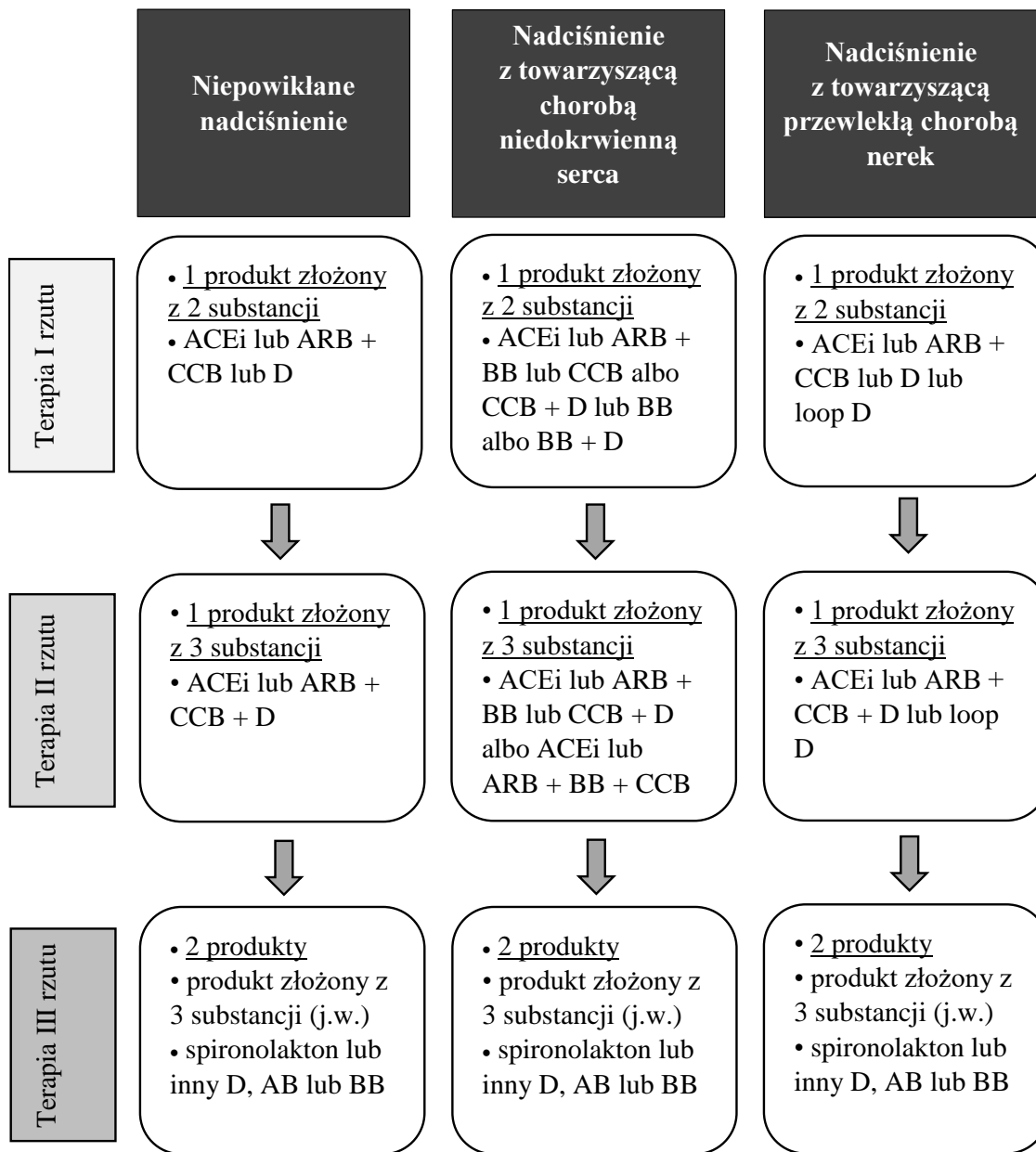
- moksonidyny – pobudza receptory imidazolowe typu 1 (większe powinowactwo niż klonidyna), ma krótki okres półtrwania, ale jej działanie utrzymuje się długo. Stosowana szczególnie u osób z nadmierną aktywnością układu współczulnego. Może powodować suchość w jamie ustnej, zmęczenie, zawroty głowy i hipotonię ortostatyczną. Przeciwwskazana w przypadku niewydolności nerek i depresji. [35, 59, 64, 65]

- rilmenidyny - pobudza receptory imidazolowe typu 1 (większe powinowactwo niż klonidyna), T<sub>1/2</sub> 7-13 h. Stosowana szczególnie u osób z nadmierną aktywnością układu współczulnego. Może powodować suchość w jamie ustnej, zmęczenie, zawroty głowy i hipotonię ortostatyczną. Przeciwwskazana w przypadku bradykardii, bloku przedsionkowo-komorowego, niewydolności serca i zespołu chorego węzła zatokowego. [35, 59, 64, 66]

#### **2.2.6. Schematy leczenia**

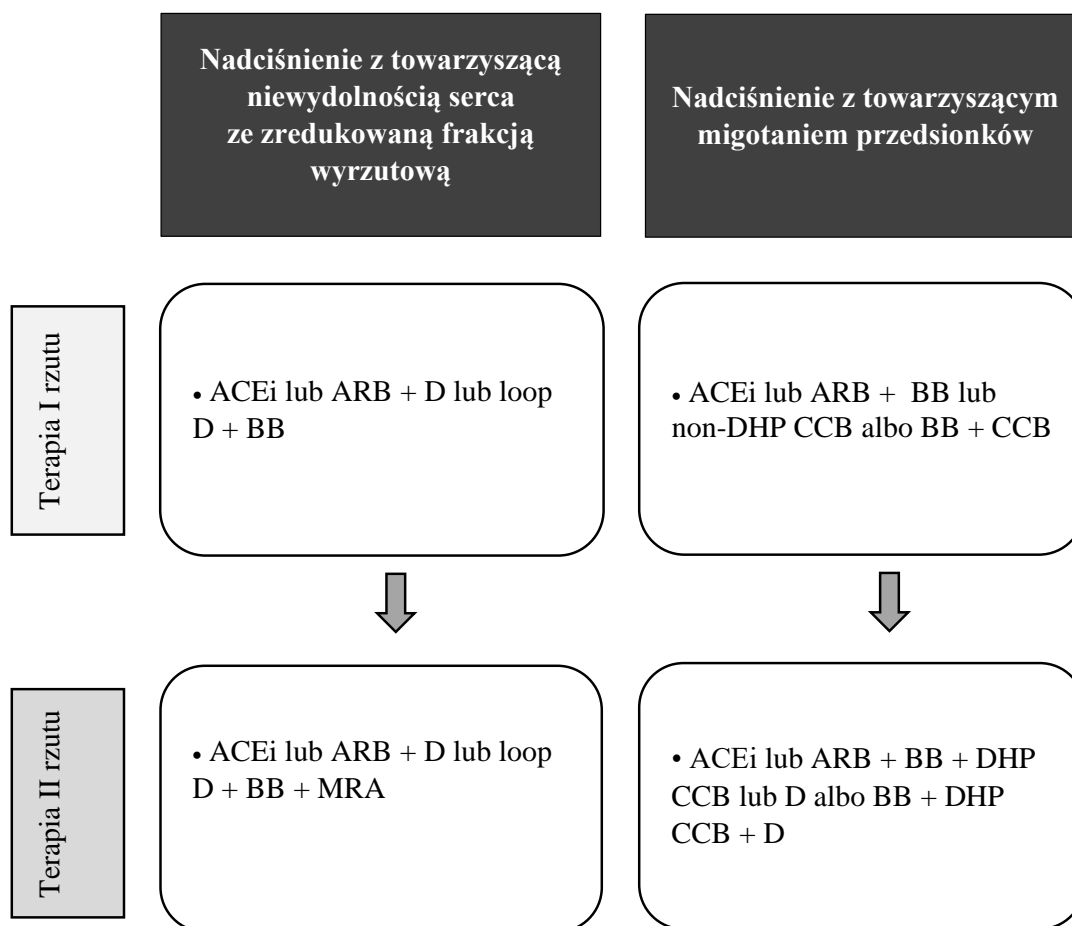
Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC/ESH i PTNT należy dążyć do uproszczenia schematu leczenia jednocześnie wykorzystując połączenia co najmniej dwóch leków, aby poprawić skuteczność działania oraz szybkość i przewidywalność efektów. [5, 24]. Na schematach 2 i 3 przedstawiono kombinacje leków rekomendowane w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego w różnych sytuacjach klinicznych.

Schemat 2. Zalecenia ESC/ESH dotyczące farmakoterapii nadciśnienia [5]



ACEi – inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB – lek blokujący receptor AT1, CCB – antagonistą wapnia, D – diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, D loop – diuretyk pętlowy, BB – beta-adrenolityk, AB – alfa-adrenolityk

Schemat 3. Zalecenia ESC/ESH dotyczące farmakoterapii nadciśnienia c.d. [5]



ACEi – inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB – lek blokujący receptor AT1, non-DHP CCB – antagonist wapnia pochodna fenyloalkiloaminy/benzotiazepiny, DHP CCB - antagonist wapnia pochodna dihydropirydyny, D – diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, D loop – diuretyk pętlowy, BB – beta-adrenolityk, AB – alfa-adrenolityk, MRA – antagonist receptorów aldosteronu

### 2.2.7. Dostępność zalecanych połączeń

W Polsce są aktualnie zarejestrowane następujące z dwuskładnikowych połączeń rekomendowanych w wytycznych:

- inhibitor konwertazy angiotensyny + diuretyk tiazydowy lub tiazydopodobny,
- inhibitor konwertazy angiotensyny + antagonist wapnia,
- inhibitor konwertazy angiotensyny + beta-adrenolityk,
- inhibitor konwertazy angiotensyny + diuretyk pętlowy,

- lek blokujący receptor AT1 + diuretyk tiazydowy lub tiazydopodobny,
- lek blokujący receptor AT1 + antagonist wapnia,
- antagonist wapnia + diuretyk tiazydowy lub tiazydopodobny,
- antagonist wapnia + beta-adrenolityk,
- beta-adrenolityk + diuretyk tiazydowy lub tiazydopodobny.

Zarejestrowane są również następujące połączenia trójskładnikowe:

- inhibitor konwertazy angiotensyny + antagonist wapnia + diuretyk tiazydowy lub tiazydopodobny,
- lek blokujący receptor AT1, antagonist wapnia i diuretyk tiazydowego. [33]

### 2.2.7.1. Inhibitor konwertazy angiotensyny + diuretyk tiazydowy lub tiazydopodobny

W tabeli 3 przedstawiono dostępne w Polsce kombinacje inhibitorów konwertazy angiotensyny i diuretyków tiazydowych lub tiazydopodobnych. [33]

Tabela 3. Zestawienie zarejestrowanych w Polsce kombinacji inhibitorów konwertazy angiotensyny i diuretyków tiazydowych lub tiazydopodobnych

Inhibitor konwertazy angiotensyny	Diuretyk tiazydowy	Diuretyk tiazydopodobny	
	hydrochlorotiazyd	indapamid	chlortalidon
lizinopryl	X		
kaptopryl			
chinapryl			
enalapryl	X		
cylazapryl	X		
perindopryl		X	
benazepryl			
ramipryl	X		
zofenapryl	X		
trandolapryl			
imidapryl			

### 2.2.7.2. Inhibitor konwertazy angiotensyny + antagonistą wapnia

W tabeli 4 przedstawiono dostępne w Polsce kombinacje inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów kanałów wapniowych. [33]

Tabela 4. Zestawienie zarejestrowanych w Polsce kombinacji inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów wapnia

Inhibitor konwertazy angiotensyny	Antagonista wapnia							
	pochodne dihydropirydyny						pochodne fenyloalkiloaminy	pochodne benzotiazepiny
	amlodypina	lacydypina	lerkani-dypina	felo-dypina	izra-dypina	nitrendypina	werapamil	diltiazem
lizinopryl	X							
kaptopryl								
chinapryl								
enalapryl			X					
cylazapryl								
peryndopryl	X							
benazepryl								
ramipryl	X			X				
zofenapryl								
trandolapryl								
imidapryl								

### 2.2.7.3. Inhibitor konwertazy angiotensyny + beta-adrenolityk

Aktualnie w Polsce dostępna jest tylko jedna kombinacja inhibitora konwertazy angiotensyny i beta-adrenolityku - produkt złożony z peryndoprylu z arginina i fumaranu bisoprololu. [33]

### 2.2.7.4. Inhibitor konwertazy angiotensyny + diuretyk pętlowy

Aktualnie w Polsce dostępna jest tylko jedna kombinacja inhibitora konwertazy angiotensyny i diuretyku pętlowego - produkt złożony z lizinoprylu i torasemidu. [33]



### 2.2.7.5. Lek blokujący receptor AT1 + diuretyk tiazydowy lub tiazydopodobny

W tabeli 5 przedstawiono dostępne w Polsce kombinacje leków blokujących receptor AT1 i diuretyków tiazydowych lub tiazydopodobnych. [33]

Tabela 5. Zestawienie zarejestrowanych w Polsce kombinacji leków blokujących receptor AT1 i diuretyków tiazydowych lub tiazydopodobnych

Lek blokujący receptor AT1	Diuretyk tiazydowy	Diuretyk tiazydopodobny	
	hydrochlorotiazyd	indapamid	chlortalidon
losartan	X		
eprosartan			
walsartan	X		
kandesartan	X		
olmesartan	X		
azylsartan			
irbesartan	X		
telmisartan	X		

### 2.2.7.6. Lek blokujący receptor AT1 + antagonist wapnia

W tabeli 6 przedstawiono dostępne w Polsce kombinacje leków blokujących receptor AT1 i antagonistów wapnia. [33]

Tabela 6. Zestawienie zarejestrowanych w Polsce kombinacji leków blokujących receptor AT1 i antagonistów wapnia

Lek blokujący receptor AT1	Antagonista wapnia							
	pochodne dihydropirydyny						pochodne fenyloalkiloaminy	pochodne benzotiazepiny
	amlo-dypina	lacy-dypina	lerkani-dypina	felo-dypina	izra-dypina	nitren-dypina	werapamil	diltiazem
losartan	X							
eprosartan								
walsartan	X							

kandesartan	X							
olmesartan	X							
azylsartan								
irbesartan								
telmisartan	X							

#### **2.2.7.7. Antagonista wapnia + diuretyk tiazydowy lub tiazydopodobny**

Aktualnie w Polsce dostępna jest tylko jedna kombinacja antagonisty wapnia i diuretyku tiazydopodobnego - produkt złożony z amlodypiny i indapamidu. [33]

#### **2.2.7.8. Antagonista wapnia + beta-adrenolityk**

Aktualnie w Polsce dostępna jest tylko jedna kombinacja antagonisty wapnia i beta-adrenolityku - produkt złożony z amlodypiny i bisoprololu fumaranu. [33]

#### **2.2.7.9. Beta-adrenolityk + diuretyk tiazydowy lub tiazydopodobny**

Aktualnie w Polsce dostępna jest tylko jedna kombinacja beta-adrenolityku i diuretyku tiazydowego - produkt złożony z nebiwololu i hydrochlorotiazydu. [33]

#### **2.2.7.10. Inhibitor konwertazy angiotensyny + antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy lub tiazydopodobny**

Aktualnie w Polsce dostępne są dwie kombinacje:

- inhibitor konwertazy angiotensyny + antagonistą wapnia + diuretyk tiazydopodobny
- produkt złożony z peryndoprylu, amlodypiny i indapamidu,
- inhibitor konwertazy angiotensyny + antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy
- produkt złożony z ramiprylu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu. [33]

#### **2.2.7.11. Lek blokujący receptor AT1 + antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy lub tiazydopodobny**

Aktualnie w Polsce dostępna jest kombinacja leku blokującego receptor AT1, antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego. Zarejestrowane są produkty złożone z:

- walsartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu,
- olmesartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu. [33]

### **3. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów**

#### **3.1. Compliance, adherence, concordance, persistence**

Aby właściwie dobrana farmakoterapia przyniosła oczekiwane rezultaty niezbędna jest współpraca między pacjentem a lekarzem. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych odgrywa szczególną rolę w leczeniu chorób przewlekłych takich jak nadciśnienie

tętnicze. W badaniach i opracowaniach z tego zakresu stosowane są anglojęzyczne terminy: compliance, adherence, concordance, persistence.

Compliance można zdefiniować jako stopień w jakim postępowanie pacjenta (przyjmowanie leków, modyfikacja diety lub stylu życia) odpowiada przepisemu leczeniu lub zaleceniom medycznym. Adherence to zdolność i chęć przestrzegania zaleceń lekarza w zakresie przepisanej terapii. Natomiast concordance to stopień osiągniętego przez pacjenta i lekarza porozumienia w sprawie leczenia. [67] Persistence określa z kolei trwanie przy zapisanej terapii. [68]

Za pacjentów przestrzegających zaleceń farmakoterapeutycznych uznaje się osoby, które przyjmują co najmniej 80% zleconych leków zgodnie z zaleceniami. [67] Rozpiętość zachowań pacjentów związanych z przyjmowaniem leków, zarówno w grupie przestrzegającej (compliers) jak i nieprzestrzegającej zaleceń (non-compliers), jest zatem bardzo szeroka. Wśród osób uznawanych za compliers znajdują się pacjenci:

- przestrzegający zaleceń w 100 %,
- przyjmujący zgodnie z zaleceniami więcej niż 80%, ale mniej niż 100% leków,
- okazjonalnie (1-6 razy w miesiącu) odchodzący od zaleceń,
- przyjmujący więcej leków niż zalecono.

Z kolei non-compliers to zarówno osoby przyjmujące mniej niż 80% leków jak i w ogóle nie stosujące zaleconej farmakoterapii. [67]

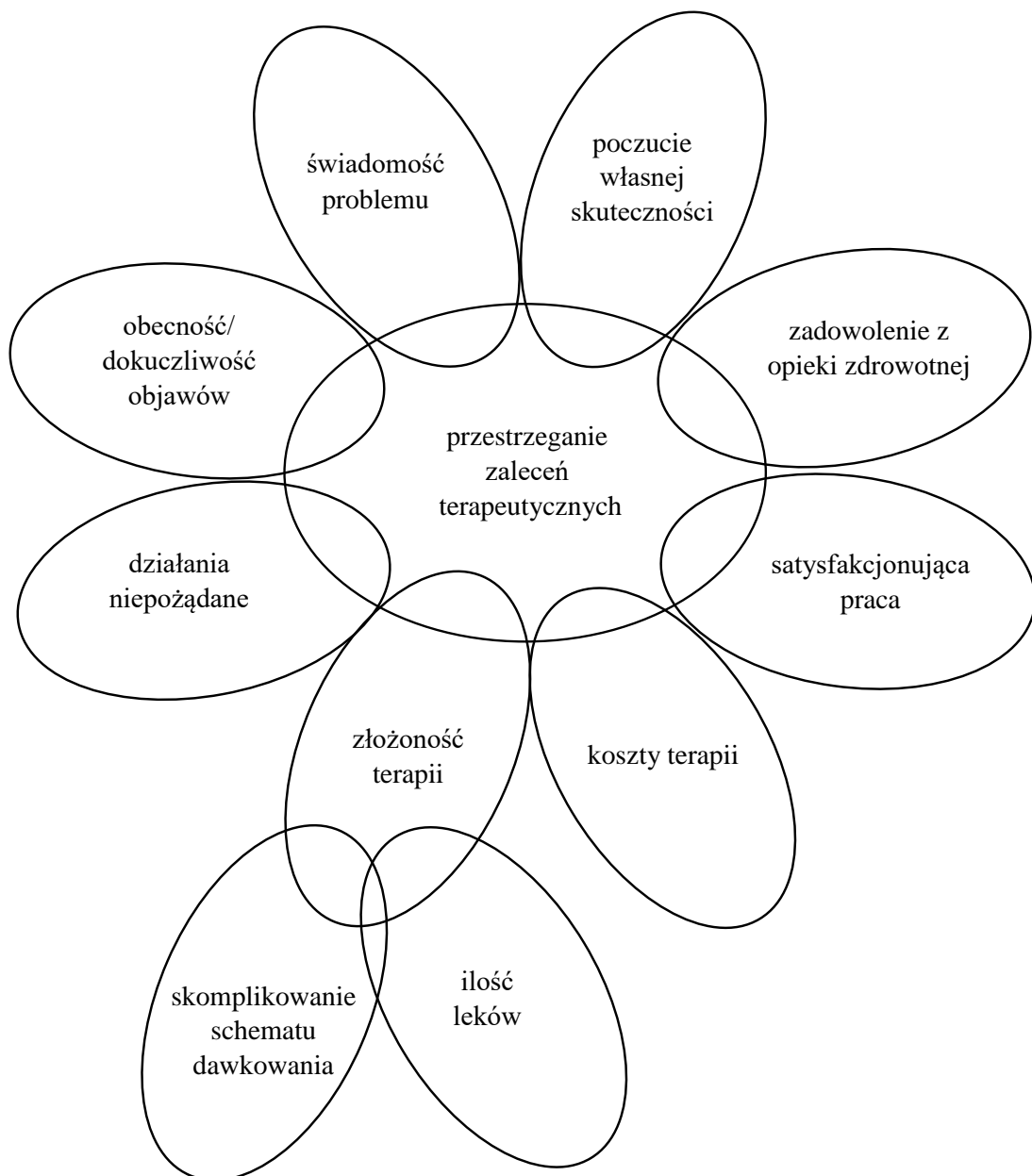
### **3.2. Skala problemu nieprzestrzegania zaleceń**

Brak compliance przekłada się na niewystarczającą kontrolę ciśnienia tętniczego, co stanowi przede wszystkim istotny problem kliniczny. Należy jednak mieć na uwadze również konsekwencje ekonomiczne. Według szacunków koszty związane z chorobami sercowo-naczyniowymi w krajach Unii Europejskiej wynoszą ok. 169 miliardów euro rocznie. [68] Wyliczenia wskazują, że podniesienie odsetka pacjentów stosujących się do zaleceń z 49% do 70% tylko w 5 krajach europejskich dałoby w przeciągu 10 lat oszczędności rzędu 332 milionów euro. [69] Tymczasem szacuje się, że średnio jedynie 25-30% chorujących na nadciśnienie tętnicze w krajach rozwiniętych przestrzega zaleceń terapeutycznych. [68, 70] Dane zebrane na terytorium Polski wskazują na jeszcze niższy odsetek (5-15%) pacjentów postępujących zgodnie z zaleceniami. [70] Prawie połowa pacjentów rezygnuje z leczenia nadciśnienia tętniczego w ciągu roku od jego rozpoczęcia. Około 62% kosztów związanych z nieprzestrzeganiem zaleceń jest generowanych przez opiekę zdrowotną. Pozostałe obciążenia ekonomiczne wynikają z utraty przychodów i produktywności oraz wydatków na opiekę społeczną. [68] Poprawa compliance jest wskazywana jako największy potencjał do doskonalenia w kontekście skutecznej i kosztowo-efektywnej kontroli ciśnienia tętniczego. [71]

### 3.3. Czynniki wpływające na nieprzestrzeganie zaleceń

Problem przestrzegania zaleceń jest bardzo złożony i wiąże aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne oraz ekonomiczne. Na schemacie 4 w uproszczeniu przedstawiono grupy czynników wpływających na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych.

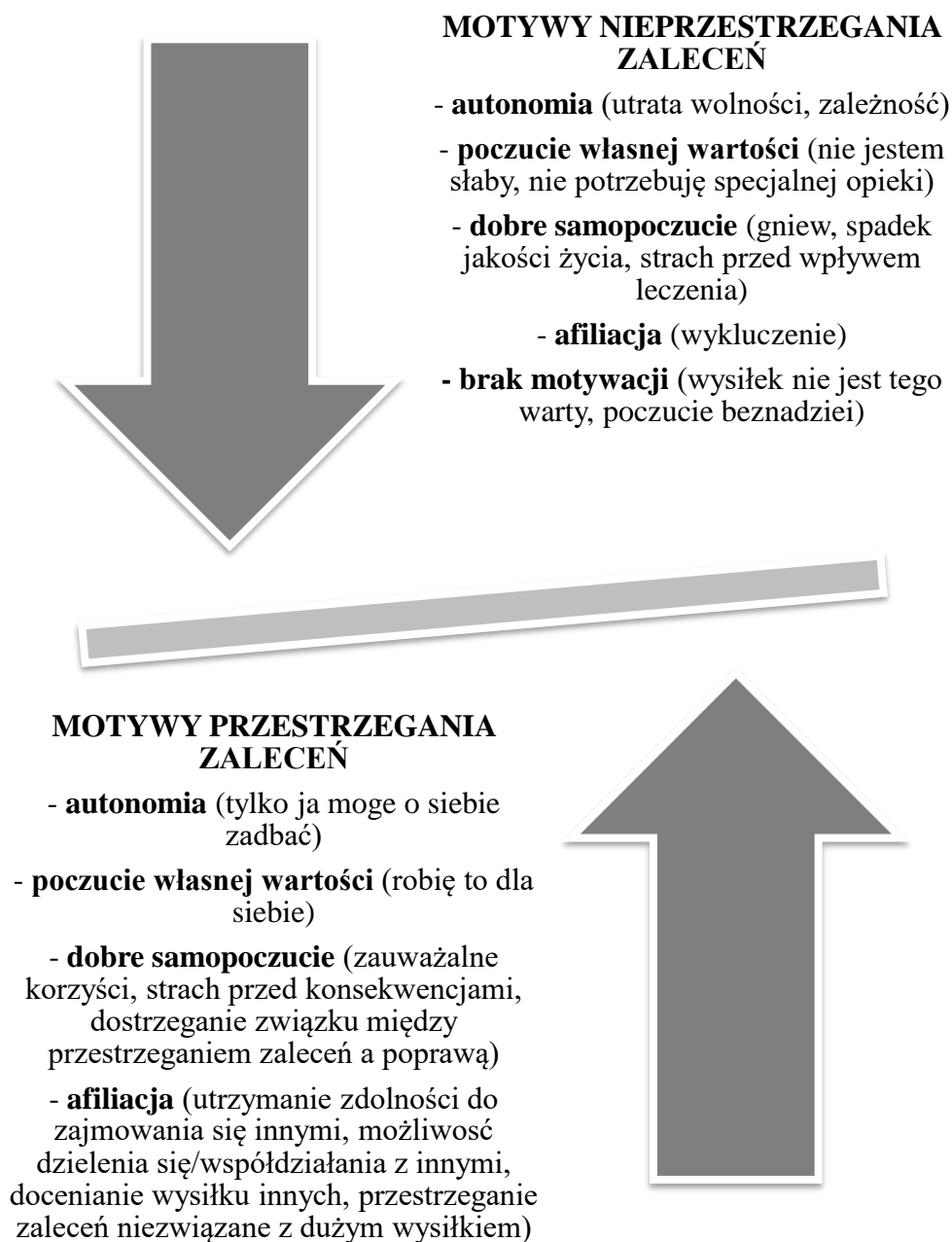
Schemat 4. Grupy czynników wpływających na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych



Należy zauważyć, że grupy te oddziałują na siebie nawzajem. Przykładowo system opieki zdrowotnej wpływa na dostępność terapii czy personelu medycznego dla pacjenta, a czynniki związane z chorobą na wybór terapii oraz jej postrzeganie przez chorego.

Zachowanie pacjenta w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych motywowane jest różnymi pobudkami. Na schemacie 5 przedstawiono jak różne aspekty wpływają na współpracę pacjenta w procesie leczenia. Niezwykle ważne jest, aby zdać sobie sprawę, że pacjent dokonuje indywidualnej oceny korzyści, a niestosowanie się do zaleceń nie zawsze wynika z niedoinformowania. [72]

Schemat 5. Motywy nieprzestrzegania i przestrzegania zaleceń przez pacjenta



### **3.4. Strategie poprawiające współpracę z pacjentem**

Ze względu na znaczenie compliance/adherence dla wyników leczenia dużą wagę przykładają do strategii poprawiających współpracę z pacjentem. Część z nich opiera się na wzmocnieniu motywacji pacjenta, podczas gdy inne mają na celu ułatwienie stosowania się do zaleceń terapeutycznych. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC/ESH kluczową rolę odgrywa właściwe dobranie schematu leczenia farmakologicznego. Powinien on uwzględniać potrzeby i wygodę pacjenta. Zaleca się:

- unikanie skomplikowanych schematów dawkowania;
- stosowanie leków złożonych zamiast kilku monopreparatów, jeśli to możliwe;
- stosowanie leków długodziałających, umożliwiających podawanie raz dziennie;
- uwzględnianie działań niepożądanych;
- uwzględnienie możliwości finansowych pacjenta. [5]

Szczególne nacisk położono na ograniczenie ilości preparatów poprzez stosowanie leków złożonych. [5] W badaniach klinicznych potwierdzono korzystny wpływ takiego postępowania na compliance/adherence oraz persistence. [73, 74] Meta-analiza dostępnych danych z okresu od stycznia 2000 do czerwca 2017 przeprowadzona przez Du i wsp. objęła wyniki z 9 badań, w których w sumie wzięło udział 62481 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W 7 badaniach porównywano adherence w grupie stosującej produkt złożony i w grupie stosującej te same substancje lecznicze w monopreparatach. We wszystkich badaniach stwierdzono przewagę produktu złożonego, a średnia różnica wyniosła 14,92% (95% CI, 7,38-22,46%). [73] W 5 badaniach oceniano różnicę w persistence. Stosowanie produktu złożonego wiązało się z niemal dwukrotnie większą liczbą pacjentów kontynuujących terapię w okresie objętym badaniem (1,84; 95% CI, 1,00-3,39). [73] Przegląd systematyczny i meta-analiza Kawalca i wsp. również wskazują na poprawę współpracy z pacjentem przy terapii z użyciem produktów złożonych. [74] Późniejsze badanie Lefort i wsp. miało na celu ocenę wpływu różnych czynników na przestrzeganie zaleceń przez kobiety w porównaniu do mężczyzn. Wzięło w nim udział 2743 leczonych hipotensyjnie pacjentów po 55 r.ż. Wyniki badania potwierdziły korzystny wpływ ograniczenia ilości przyjmowanych preparatów, w szczególności u mężczyzn oraz pacjentów, u których współwystępują inne choroby. Należy zauważyć, że w przypadku mężczyzn obserwowano wyraźny spadek adherence już przy zaleceniu stosowania dwóch monopreparatów. U kobiet podobny spadek miał miejsce przy zwiększeniu ilości monopreparatów do co najmniej trzech. W badaniu tym potwierdzono również negatywny wpływ na adherence ogólnej liczby przyjmowanych monopreparatów. Biorąc pod uwagę częste współwystępowanie z nadciśnieniem tętniczym innych chorób terapia produktami złożonymi jest jedną z efektywnych strategii poprawy współpracy z pacjentem. [69]

#### **4. Cele naukowe pracy**

**Cel badania:** Porównanie i ocena wyników leczenia hipotensyjnego u pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym.

##### **Cele szczegółowe:**

- porównanie wpływu zastosowanego leczenia na uzyskane wyniki wartości ciśnienia tętniczego,
- ocena sposobu leczenia nadciśnienia tętniczego i jego wyników w zależności od płci i grup wiekowych,
- ocena stopnia compliance,
- określenie czynników ryzyka ponownej hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym,
- określenie czynników redukcji ciśnienia skurczowego do wartości poniżej 120 mmHg oraz wartości poniżej 140 mmHg.

#### **5. Metody**

##### **5.1. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania**

Do badania obserwacyjnego włączono 299 osób (206 kobiet i 93 mężczyzn), hospitalizowanych w Klinice Kardiologii i Wad Wrodzonych Dorosłych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, u których rozpoznano nadciśnienie tętnicze pierwotne.

Z udziału w badaniu wyłączeni zostali:

- pacjenci, którym nie zalecono przyjmowania leków hipotensyjnych,
- pacjenci przyjmujący leki hipotensyjne, u których nie przeprowadzono badania całodobowego ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia krwi i/lub badania echokardiograficznego.

Przydzielenie chorego do grupy, w której stosowana była określona metoda leczenia, nie nastąpiło na podstawie protokołu tego badania, ale zależało od aktualnej praktyki lekarskiej.

##### **5.2. Protokół badania**

Zbieranie danych zostało podzielone na dwa etapy. W pierwszym etapie pozyskano dane z kart choroby pacjentów włączonych do badania. Następnie wśród włączonych do badania pacjentów przeprowadzono ankietę telefoniczną.

### 5.2.1. Pierwszy etap zbierania danych

Z dokumentacji medycznej pacjentów zakwalifikowanych do badania zebrano dane dotyczące:

- wieku,
- płci,
- wskaźnika masy ciała (BMI) wyliczonego wg wzoru:

$$\text{BMI} = \text{masa [kg]} / \text{wzrost [m]}^2$$

- chorób współistniejących (tj.: przewlekłego zespołu wieńcowego, przebytego zawału mięśnia sercowego, przerostu lewej komory serca, niewydolności serca, arytmii komorowej, skurczy dodatkowych nadkomorowych, migotania przedsionków/trzepotania przedsionków napadowego, migotania przedsionków / trzepotania przedsionków przetrwałego i utrwalonego, choroby naczyń obwodowych, stanu po udarze/przemijającym ataku niedokrwinnym, zaburzeń lipidowych, cukrzycy typu 2, przewlekłej choroby nerek) i interwencji kardiologicznych (tj.: przezskórnej interwencji wieńcowej, stanu po pomostowaniu aortalno-wieńcowym, stanu po wszczepieniu stymulatora serca, stanu po wszczepieniu kardiowertera – defibrylatora),

- ciśnienia tętniczego krwi i rytmu serca w pomiarze gabinetowym przy przyjęciu pacjentów na oddział szpitalny,

- badań krwi:

- morfologii (krwinki białe, krwinki czerwone, hemoglobina, hematokryt, średnia waga hemoglobiny w krwince, średnie stężenie hemoglobiny w krwince, średnia objętość krwinki czerwonej, rozpiętość rozkładu objętości krwinek czerwonych, płytki krwi, neutrofile, limfocyty, monocyty, eozynofile, bazofile),
- lipidogramu [cholesterol całkowity (TCh), lipoproteina o małej gęstości (LDL), lipoproteina o wysokiej gęstości (HDL), trójglicerydy (TG)],
- hormonów tarczycy [hormon tyreotropowy (TSH), wolna trójjodotyronina (FT3), wolna tyroksyna (FT4)],
- parametrów biochemicznych oceniających pracę nerek (kwas moczowy, mocznik, kreatynina, szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej wyliczony wg wzoru MDRD:

$$\text{eGFR} = 186,3 \cdot \text{poziom kreatyniny}^{-1,154} \cdot \text{wiek}^{-0,203} \cdot [1,212 \text{ dla rasy czarnej}] \cdot [0,742 \text{ dla kobiet}],$$

- parametrów dotyczących wartości ciśnienia tętniczego uzyskanych z rejestracji przez 24 godziny za pomocą holtera ABPM Tonoport V (GE Healthcare, Berlin, Niemcy). Ocenie poddano następujące dane: średnie ciśnienie skurczowe oraz rozkurczowe w ciągu dnia, nocy i doby, a także minimalne i maksymalne ciśnienie skurczowe oraz rozkurczowe w ciągu dnia i nocy w trakcie hospitalizacji. Mankiet



odpowiedniego rozmiaru był zakładany na kończynę niedominującą. Urządzenie przeprowadzało pomiary ciśnienia i tętna co 15 minut w ciągu dnia oraz co 30 minut w godzinach nocnych (od godz. 22.00 do 7.00). Błędne pomiary (skrajne wartości tętna, ciśnienia skurczowego i rozkurczowego) były automatycznie odrzucane,

- badania echokardiograficznego, przeprowadzonego z zastosowaniem urządzenia Vivid E95 (GE Healthcare, Horten, Norwegia). Ocenie były poddane wymiary jam serca, objętość lewej komory i frakcja wyrzutowa lewej komory obliczone na podstawie metody dwupłaszczyznowej Simpsona, wartości globalnego szczytowego skurczowego odkształcenia podłużnego – GLS. Ponadto analizowano: objętość lewego przedsionka (LAV) z oceną indeksu lewego przedsionka (LAVI), indeks masy lewej komory (LVMI), grubość przegrody międzykomorowej (IVS), końcowo-rozkurczowy wymiar ściany dolno-bocznej (LVPWd) prędkość maksymalną wczesnego napływu mitralnego (E), prędkość fali napływu związanego ze skurczem lewego przedsionka (A), stosunek E/A, stosunek prędkości napływu mitralnego i prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu (E/E),

- farmakoterapii stosowanej w leczeniu nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych oraz w leczeniu przeciwplatekcyjnym i przeciwzakrzepowym.

### **5.2.2. Follow-up z zastosowaniem ankiety telefonicznej**

Wśród pacjentów zakwalifikowanych do badania przeprowadzono ankietę telefoniczną po roku od hospitalizacji. Ankietowani odpowiadali na następujące pytania:

- czy wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych są niższe niż 120/70 mmHg?

- w przypadku odpowiedzi negatywnej: czy wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych są niższe niż 140/90 mmHg?

- czy wartości ciśnienia tętniczego od ostatniego pobytu na oddziale pozostają na tym samym poziomie?

- czy w dalszym ciągu stosuje Pan/Pani leki przepisane przy wypisie z oddziału?

- czy zawsze stosuje Pan/Pani przepisane leki zgodnie z zaleceniami?

- czy od ostatniego pobytu na oddziale był/a Pan/i hospitalizowany/a z powodu chorób sercowo-naczyniowych?

Z uwagi na fakt, że nie ze wszystkimi pacjentami udało się nawiązać kontakt, a dodatkowo część z pacjentów odmówiła udziału w ankiecie, odpowiedzi na powyższe pytania uzyskano od 230 z 299 osób zakwalifikowanych do badania.

### **5.3. Analiza zebranych danych**

W oparciu o zebrane dane oceniono różnice występujące między kobietami i mężczyznami w całej badanej grupie, jak również w podgrupie osób po 40 roku życia. Przeanalizowano również czy u osób do 65 roku życia uzyskano inne wyniki niż u osób starszych.

Następnie przeanalizowano jak analizowane parametry różnią się w podgrupach wyodrębnionych w oparciu o odpowiedzi na pytania dotyczące utrzymywania ciśnienia tętniczego poniżej 120/70 mmHg, w przypadku odpowiedzi negatywnej utrzymywania się ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mmHg oraz ponownej hospitalizacji.

Analizy statystycznej zgromadzonych danych dokonano przy użyciu pakietu IBM SPSS Statistics 25. W zależności od rodzaju analizowanych parametrów wykorzystano następujące testy statystyczne:

- w celu sprawdzenia czy występują istotne statystycznie różnice pomiędzy dwoma niezależnymi grupami osób, zastosowano test U Manna-Whitneya;
- w przypadku porównywania grup zależnych, zastosowano test McNemara (dla zmiennych nominalnych);
- analiza wariancji pozwoliła sprawdzić czy występuje istotna statystycznie interakcja pomiędzy zmiennymi, w przypadku występowania istotnej statystycznie tego typu interakcji, analiza prostych efektów głównych pozwoliła ją dogłębnie przeanalizować;
- analiza testem chi-kwadrat pozwoliła sprawdzić czy porównywane grupy osób są równoliczne, jak również zbadać, czy występuje istotna statystycznie zależność między zmiennymi nominalnymi;
- w analizie statystycznej wyników wykonywano analizę częstości (n, %) zaś w przypadku zmiennych ilościowych: średnią, odchylenie standardowe, medianę, minimum oraz maksimum;
- w celu przeanalizowania poszczególnych istotnych statystycznie czynników, tj. wpływających na częstość hospitalizacji oraz poszczególne wartości ciśnienia (<120/70 mmHg i < 140/90 mmHg), zastosowano logistyczną analizę regresji.

Za poziom istotny statystycznie przyjęto wartość  $p < 0,05$ .

## **6. Wyniki**

### **6.1. Ogólna charakterystyka badanej grupy**

#### **6.1.1. Wiek, płeć i BMI**

Wśród 299 uczestników badania istotnie statystycznie większą część stanowiły kobiety zarówno w całej grupie badanej [ $n = 206$  (68,9%),  $\chi^2(1) = 42,71$ ;  $p < 0,001$ ], jak i w podgrupie 268 osób powyżej 40 roku życia [ $n = 194$  (72,4%),  $\chi^2(1) = 53,73$ ;  $p < 0,001$ ].

W tabeli 7 przedstawiono charakterystykę badanej grupy w zakresie wieku i wskaźnika BMI.

Tabela 7. Statystyki opisowe dotyczące wieku oraz wskaźnika BMI w badanej grupie osób

Zmienna		M	Me	SD	Min	Max
Wiek	cała grupa	61,31	63	15,13	18	90
	kobiety	63,78	64	14,16	18	90
	mężczyźni	55,85	60	15,84	18	83
Wskaźnik BMI	cała grupa	29,39	29,01	5,51	15,99	47,18
	kobiety	29,08	28,65	5,8	15,99	47,18
	mężczyźni	30,09	29,63	4,75	21,95	44,71

BMI - wskaźnik masy ciała; M - średnia; Me - mediana; SD - odchylenie standardowe; Min - minimum; Max - maksimum

Istotnie statystycznie większa część badanych, tj. 232 osoby (78,9%), posiadała wskaźnik BMI powyżej 25 [ $\chi^2(1) = 98,3$ ;  $p < 0,001$ ]. Kobiety nie różniły się istotnie statystycznie sposobem od mężczyzn w zakresie wskaźnika BMI ( $U = 8270,5$ ;  $p = 0,12$ ).

Istotnie statystycznie różnice dotyczyły zaś wieku ( $U = 6902$ ;  $p < 0,001$ ). Kobiety były istotnie statystycznie starsze w porównaniu do mężczyzn.

Analiz dokonano również w wyodrębnionej podgrupie osób po 40 roku życia liczącej 268 osób, w której istotnie statystycznie większą część stanowiły kobiety [ $n = 194$  (72,4%),  $\chi^2(1) = 53,73$ ;  $p < 0,001$ ].

W tabeli 8 przedstawiono podstawową charakterystykę badanej podgrupy powyżej 40 roku życia w zakresie wieku i wskaźnika BMI.

Tabela 8. Statystyki opisowe dotyczące wieku oraz wskaźnika BMI w badanej podgrupie osób po 40 roku życia

Zmienna		M	Me	SD	Min	Max
Wiek	cała podgrupa	65,04	65	10,78	41	90
	kobiety	66,01	66	11,19	41	90
	mężczyźni	62,51	63	9,23	42	83

Wskaźnik BMI	cała podgrupa	29,76	29,41	5,52	15,99	47,18
	kobiety	29,35	28,73	5,74	15,99	47,18
	mężczyźni	30,84	30,35	4,75	21,95	44,71

BMI - wskaźnik masy ciała; M - średnia; Me - mediana; SD - odchylenie standardowe; Min - minimum; Max - maksimum

W podgrupie pacjentów po 40 roku życia obserwowano istotnie wyższy wskaźnik BMI u mężczyzn w porównaniu do kobiet ( $U = 5930,5$ ,  $p = 0,047$ ), natomiast kobiety były istotnie statystycznie starsze w porównaniu do mężczyzn ( $U = 5880$ ,  $p = 0,02$ ).

Przeanalizowano również uzyskane wyniki w podziale na pacjentów do i powyżej 65 roku życia. Porównywane grupy nie różniły się statystycznie istotnie pod względem BMI ( $U = 10454$ ;  $p = 0,75$ ). Statystyki opisowe zaprezentowano w tabeli 9.

Tabela 9. Statystyki opisowe dotyczące wieku oraz wskaźnika BMI w badanej podgrupie osób do i powyżej 65 roku życia

Zmienna		M	Me	SD	Min	Max
Wiek	≤ 65 lat	51,9	56	12,37	18	65
	> 65 lat	74,4	73	6,15	66	90
Wskaźnik BMI	≤ 65 lat	29,3	28,95	5,47	17,97	45,18
	> 65 lat	29,4	29,05	5,6	15,99	47,18

BMI - wskaźnik masy ciała; M - średnia; Me - mediana; SD - odchylenie standardowe; Min - minimum; Max - maksimum

### 6.1.2. Choroby współistniejące i interwencje kardiologiczne w wywiadzie

W tabeli 10 zaprezentowano zebrane dane dotyczące wybranych chorób współistniejących i interwencji kardiologicznych w badanej grupie. Istotnie statystycznie większą część badanej grupy stanowiły osoby, u których występowała hiperlipidemia. Do pozostałych najczęściej występujących jednostek chorobowych należały: skurcze dodatkowe nadkomorowe, choroba wieńcowa, choroby naczyń obwodowych oraz niewydolność serca.

Tabela 10. Dane dotyczące wywiadu chorobowego w badanej grupie osób

Wywiad chorobowy	Ilość osób		Wynik testu statystycznego
	n	%	
Przewlekły zespół wieńcowy	101	33,9	$\chi^2(1) = 30,93;$ $p < 0,001$
Przebyty zawał mięśnia sercowego	28	9,4	$\chi^2(1) = 197,49;$ $p < 0,001$
Przezskórne interwencje wieńcowe	24	8	$\chi^2(1) = 210,71;$ $p < 0,001$
Stan po pomostowaniu aortalno-wieńcowym	9	3	$\chi^2(1) = 264,08;$ $p < 0,001$
Przerost lewej komory serca	77	26,2	$\chi^2(1) = 66,67;$ $p < 0,001$
Niewydolność serca	75	25,1	$\chi^2(1) = 74,25;$ $p < 0,001$
Arytmia komorowa	78	26,7	$\chi^2(1) = 68,39;$ $p < 0,001$
Skurcze dodatkowe nadkomorowe	93	31,1	$\chi^2(1) = 42,71;$ $p < 0,001$
Migotanie przedsionków / trzepotanie przedsionków napadowe	35	11,7	$\chi^2(1) = 175,39;$ $p < 0,001$
Migotanie przedsionków / trzepotanie przedsionków przetrwałe i utrwalone	17	5,7	$\chi^2(1) = 234,87;$ $p < 0,001$
Stan po wszczepieniu stymulatora serca	5	1,7	$\chi^2(1) = 278,34;$ $p < 0,001$
Stan po wszczepieniu kardiowertera – defibrylatora	1	0,3	$\chi^2(1) = 293,01;$ $p < 0,001$
Choroba naczyń obwodowych	84	28,1	$\chi^2(1) = 57,4;$ $p < 0,001$
Stan po udarze/przemijającym ataku niedokrwiennym	23	7,7	$\chi^2(1) = 214,08;$ $p < 0,001$

Zaburzenia lipidowe	170	57	$\chi^2(1) = 5,92;$ $p = 0,02$
Cukrzyca typu 2	57	19,1	$\chi^2(1) = 114,47;$ $p < 0,001$
Przewlekła choroba nerek	17	5,7	$\chi^2(1) = 233,88;$ $p < 0,001$

W przypadku jednostek chorobowych, dla których liczebność wynosiła co najmniej 30, sprawdzono czy istnieje różnica w częstości ich występowania u kobiet i mężczyzn. Zaobserwowano występowanie dwóch istotnych statystycznie zależności płci badanych osób z wymienionymi w tabeli 11 zmiennymi. Dotyczyły one cukrzycy oraz skurczów dodatkowych nadkomorowych, które były notowane częściej u kobiet.

Tabela 11. Dane dotyczące wywiadu chorobowego w podziale na kobiety i mężczyzn

Wywiad chorobowy	Kobiety		Mężczyźni		Wynik testu statystycznego
	n	%	n	%	
Przewlekły zespół wieńcowy	66	32,2	35	37,6	$\chi^2(1) = 0,84; p = 0,22$
Choroba naczyń obwodowych	62	30,1	22	23,7	$\chi^2(1) = 1,32; p = 0,16$
Cukrzyca typu 2	45	21,8	12	12,9	<b><math>\chi^2(1) = 3,32; p = 0,04</math></b>
Zaburzenia lipidowe	111	54,1	59	63,4	$\chi^2(1) = 2,26; p = 0,08$
Niewydolność serca	55	26,7	20	21,5	$\chi^2(1) = 0,92; p = 0,21$
Arytmia komorowa	50	24,3	28	30,1	$\chi^2(1) = 1,13; p = 0,18$
Skurcze dodatkowe nadkomorowe	72	35	21	22,6	<b><math>\chi^2(1) = 4,78; p = 0,02</math></b>
Migotanie przedsionków / trzepotanie przedsionków napadowe	26	12,6	9	9,7	$\chi^2(1) = 0,54; p = 0,3$
Przerost lewej komory serca	56	27,5	21	23,3	$\chi^2(1) = 0,55; p = 0,28$

Dodatkowo przeprowadzono analizę w zakresie wpływu płci na występowanie wybranych chorób współistniejących oraz historii interwencji kardiologicznych w wyodrębnionej podgrupie osób po 40 roku życia. Istotnie statystycznie różnice zidentyfikowano w zakresie zaburzeń lipidowych oraz pomostowania aortalno-wieńcowego, które były częstsze u mężczyzn. Wyniki zebrano w tabeli 12.

Tabela 12. Dane dotyczące wywiadu chorobowego w podgrupie osób po 40 roku życia, w podziale na kobiety i mężczyzn

Wywiad chorobowy	Kobiety		Mężczyźni		Wynik testu statystycznego
	n	%	n	%	
Przewlekły zespół wieńcowy	66	34,2	34	45,9	$\chi^2(1) = 3,15; p = 0,08$
Przeżyty zawał mięśnia sercowego	16	8,2	11	14,9	$\chi^2(1) = 2,59; p = 0,09$
Przezskórne interwencje wieńcowe	13	6,7	10	13,5	$\chi^2(1) = 3,17; p = 0,08$
Stan po pomostowaniu aortalno-wieńcowym	2	1	7	9,5	<b><math>\chi^2(1) = 11,73; p = 0,001</math></b>
Przerost lewej komory serca	54	28,1	20	28,2	$\chi^2(1) = 0; p = 0,55$
Niewydolność serca	55	28,4	20	27	$\chi^2(1) = 0,05; p = 0,48$
Arytmia komorowa	50	25,8	24	32,4	$\chi^2(1) = 1,19; p = 0,17$
Skurcze dodatkowe nadkomorowe	69	35,6	21	28,4	$\chi^2(1) = 1,24; p = 0,17$
Migotanie przedsionków / trzepotanie przedsionków napadowe	26	13,4	9	12,2	$\chi^2(1) = 0,07; p = 0,48$
Migotanie przedsionków / trzepotanie przedsionków przetrwałe i utrwalone	11	5,7	6	8,1	$\chi^2(1) = 0,54; p = 0,32$

Stan po wszczepieniu stymulatora serca	5	2,6	0	0	$\chi^2(1) = 1,95; p = 0,19$
Choroba naczyń obwodowych	60	30,9	22	29,7	$\chi^2(1) = 0,04; p = 0,49$
Stan po udarze/przemijającym ataku niedokrwiennym	19	9,8	3	4,1	$\chi^2(1) = 2,34; p = 0,1$
Zaburzenia lipidowe	110	57	53	71,6	<b><math>\chi^2(1) = 4,81; p = 0,02</math></b>
Cukrzyca typu 2	44	22,7	11	14,9	$\chi^2(1) = 2; p = 0,1$
Przewlekła choroba nerek	13	6,7	4	5,4	$\chi^2(1) = 0,15; p = 0,47$

Przeanalizowano również częstość występowania jednostek chorobowych, dla których liczebność w całej grupie wynosiła co najmniej 30 w podziale na osoby do i powyżej 65 roku życia. Wszystkie jednostki chorobowe występowały częściej w starszej podgrupie. Różnica nie była statystycznie istotna jedynie w przypadku arytmii komorowej i skurczów dodatkowych nadkomorowych. Wyniki zebrano w tabeli 13.

Tabela 13. Dane dotyczące wywiadu chorobowego w badanej grupie, w podziale na osoby do i powyżej 65 lat

Wywiad chorobowy	Do 65 r.ż.		Powyżej 65 r.ż.		Wynik testu statystycznego
	n	%	n	%	
Przewlekły zespół wieńcowy	36	20,7	65	52	$\chi^2(1) = 31,88; p < 0,0001$
Choroba naczyń obwodowych	30	17,2	54	43,2	$\chi^2(1) = 24,27; p < 0,0001$
Cukrzyca typu 2	23	13,2	34	27,2	$\chi^2(1) = 9,22; p = 0,001$
Zaburzenia lipidowe	92	52,9	79	63,2	$\chi^2(1) = 3,17; p = 0,038$
Niewydolność serca	21	12,1	54	43,2	$\chi^2(1) = 37,52; p < 0,0001$



Arytmia komorowa	44	25,3	33	26,4	$\chi^2(1) = 0,05; p = 0,41$
Skurcze dodatkowe nadkomorowe	50	28,7	43	34,4	$\chi^2(1) = 1,09; p = 0,15$
Migotanie przedsionków / trzepotanie przedsionków napadowe	13	7,5	22	17,6	$\chi^2(1) = 7,22; p = 0,004$
Przerost lewej komory serca	34	19,5	43	34,4	$\chi^2(1) = 8,4; p = 0,002$

r.ż. - rok życia

### 6.1.3. Ciśnienie tętnicze i częstość rytmu serca przy przyjęciu na oddział

W tabeli 14 przedstawiono statystyki opisowe w odniesieniu do ciśnienia tętniczego krwi i rytmu serca, badanych przy przyjęciu pacjentów na oddział szpitalny.

Tabela 14. Statystyki opisowe dotyczące ciśnienia tętniczego krwi i rytmu serca u kobiet i mężczyzn w całej badanej grupie

Zmienna		Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	Częstość rytmu serca
M	kobiety	143,09	80,33	74,21
	mężczyźni	146,53	86,46	77,11
Me	kobiety	143,5	80	73
	mężczyźni	150	85	77
SD	kobiety	19,63	11,76	10,24
	mężczyźni	17,63	14,58	13,56
Min	kobiety	96	45	50
	mężczyźni	110	40	50
Max	kobiety	200	120	124
	mężczyźni	200	140	138
Wynik testu statystycznego		U = 8220,5; p = 0,12	<b>U = 6793;</b> <b>p &lt; 0,001</b>	U = 7699; p = 0,06

M - średnia; Me - mediana; SD – odchylenie standardowe; Min - minimum; Max - maksimum

W całej badanej grupie istotną statystycznie różnicę odnotowano w zakresie ciśnienia rozkurczowego, które było wyższe u mężczyzn niż u kobiet. Nie zaobserwowano

istotnych różnic w uzyskiwanych wartościach ciśnienia skurczowego oraz częstości rytmu serca.

Podobnie w podgrupie osób po 40 roku życia, kobiety miały istotnie niższe wartości ciśnienia rozkurczowego niż mężczyźni. Również w tej podgrupie nie stwierdzono różnic związanych z płcią w zakresie wartości ciśnienia skurczowego i częstości rytmu serca. Dane zebrano w tabeli 15.

Tabela 15. Statystyki opisowe dotyczące ciśnienia tętniczego krwi i rytmu serca w podgrupie po 40 roku życia, w podziale na kobiety i mężczyzn

Zmienna		Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	Częstość rytmu serca
M	kobiety	143,95	80,19	74,2
	mężczyźni	147,39	86,94	76,9
Me	kobiety	145	80	73
	mężczyźni	150	86,5	78
SD	kobiety	19,65	11,5	10,32
	mężczyźni	17,11	14,3	12,21
Min	kobiety	96	45	50
	mężczyźni	115	40	53
Max	kobiety	200	120	124
	mężczyźni	200	140	110
Wynik testu statystycznego		U = 6100,5; p = 0,14	<b>U = 4838;</b> <b>p &lt; 0,001</b>	U = 5701; p = 0,06

M - średnia; Me - mediana; SD- odchylenie standardowe; Min - minimum; Max - maksimum

Wskazane parametry porównano również między osobami w wieku do 65 lat oraz powyżej 65 lat. W tych podgrupach stwierdzono istotne statystycznie różnice w zakresie wartości ciśnienia tętniczego krwi. Osoby do 65 roku życia miały wartości ciśnienia skurczowego niższe, a rozkurczowego wyższe niż osoby starsze. Dane zebrano w tabeli 16.

Tabela 16. Statystyki opisowe dotyczące ciśnienia tętniczego krwi i rytmu serca, w podziale na osoby do i powyżej 65 roku życia

Zmienna		Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	Częstość rytmu serca
M	≤ 65 lat	142,08	84,04	75,26
	> 65 lat	146,98	79,75	74,89
Me	≤ 65 lat	140	80	75
	> 65 lat	147	80	74
SD	≤ 65 lat	19,23	13,18	11,92
	> 65 lat	18,56	12,35	10,72
Min	≤ 65 lat	104	55	50
	> 65 lat	96	40	55
Max	≤ 65 lat	200	140	138
	> 65 lat	200	110	124
Wynik testu statystycznego		<b>U = 9059,5; p = 0,03</b>	<b>U = 8721,5; p = 0,008</b>	U = 10183,5; p = 0,93

M - średnia; Me - mediana; SD – odchylenie standardowe; Min - minimum; Max - maksimum

## 6.2. Wybrane parametry laboratoryjne oznaczane we krwi

### 6.2.1. Morfologia

Statystycznie istotne różnice, które zaobserwowano zarówno w całej badanej grupie jak i w podgrupie osób po 40 roku życia, dotyczyły wyższych wartości następujących parametrów: krwinki białe (WBC), krwinki czerwone (RBC), hemoglobina (HGB), hematokryt (HCT), średnie stężenie hemoglobiny w krwince (MCHC), neutrofile i monocyty u mężczyzn oraz płytki krwi (PLT) u kobiet. W przypadku całej badanej grupy u kobiet notowano również istotnie wyższe wartości rozpiętości rozkładu objętości krwinek czerwonych (RDW-CV), jednak nie zaobserwowano znaczących różnic w tym zakresie między kobietami i mężczyznami po 40 roku życia. Z kolei w grupie osób po 40 roku życia średnia waga hemoglobiny w krwince (MCH) były istotnie wyższa u mężczyzn, podczas gdy w całej badanej grupie nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w tym zakresie pomiędzy płciami.

Statystyki opisowe w odniesieniu do wyników badania morfologii krwi dla całej badanej grupy przedstawiono w tabeli 17, a dla podgrupy powyżej 40 roku życia w tabeli 18.

Tabela 17. Statystyki opisowe dotyczące wyników badania morfologii krwi w badanej grupie kobiet i mężczyzn

Zmienna	M		Me		SD		Min		Max		Wynik testu statystycznego
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
WBC [10 <sup>3</sup> /ul]	6,8	7,41	6,61	7,24	2,16	1,61	3,31	4,02	17,81	11,99	<b>U = 6966,5;</b> <b>p &lt; 0,001</b>
RBC [10 <sup>6</sup> /ul]	4,29	4,83	4,33	4,86	0,4	0,54	2,75	3,27	5,33	6,87	<b>U = 3906,5;</b> <b>p &lt; 0,001</b>
HGB [g/dl]	12,85	14,74	12,9	14,6	1,16	1,55	9,2	9,9	15,8	21,5	<b>U = 2977,5;</b> <b>p &lt; 0,001</b>
HCT [%]	37,34	42,27	37,4	42,1	3,31	4,35	26,4	31,2	46,3	60,3	<b>U = 3312;</b> <b>p &lt; 0,001</b>
MCH [pg]	29,96	30,48	30,1	30,5	1,95	1,68	19,7	20,9	35,5	33,6	<b>U = 7724;</b> <b>p = 0,009</b>
MCHC [g/dl]	34,43	34,94	34,5	35	1,02	0,89	31,1	31,7	37,7	37	<b>U = 6656;</b> <b>p &lt; 0,001</b>
MCV [fl]	87,08	87,54	87,1	87,6	5,43	3,74	40,1	78,5	104,9	96	U = 9037; p = 0,47
RDW-CV [%]	13,37	13,36	13,1	12,9	1,23	3,16	11,5	11,7	18,9	42,4	<b>U = 8123;</b> <b>p = 0,04</b>
PLT [10 <sup>3</sup> /ul]	229,45	205,4	223	202	59,31	48,68	80	108	498	326	<b>U = 7290;</b> <b>p = 0,001</b>
neutrofile [10 <sup>3</sup> /ul]	3,51	4,03	3,19	3,96	1,66	1,22	1,11	1,86	14,33	7,99	<b>U = 6628,5;</b> <b>p &lt; 0,001</b>
limfocyty [10 <sup>3</sup> /ul]	2,58	2,4	2,36	2,37	2,28	0,68	0,62	0,51	32,1	4,08	U = 9182,5; p = 0,61
monocyty [10 <sup>3</sup> /ul]	0,59	0,68	0,57	0,66	0,17	0,19	0,27	0,38	1,11	1,25	<b>U = 6851;</b> <b>p &lt; 0,001</b>
eozynofile [10 <sup>3</sup> /ul]	0,21	0,24	0,19	0,19	0,12	0,15	0	0	0,86	0,76	U = 8996; p = 0,57
bazofile [10 <sup>3</sup> /ul]	0,05	0,05	0,04	0,04	0,05	0,04	0,01	0,01	0,6	0,33	U = 8804,5; p = 0,29

1 - kobiety; 2 – mężczyźni; WBC – krwinki białe; RBC – krwinki czerwone; HGB – hemoglobina; HCT – hematokryt; MCH – średnia waga hemoglobiny w krwince; MCHC – średnie stężenie hemoglobiny w krwince; MCV – średnia objętość krwinki czerwonej; RDW-CV – rozpiętość rozkładu objętości krwinek czerwonych; PLT - płytki krwi

Tabela 18. Statystyki opisowe dotyczące wyników badania morfologii krwi u osób po 40 roku życia, w podziale na kobiety i mężczyzn

Zmienna	M		Me		SD		Min		Max		Wynik testu statystycznego
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
WBC [10 <sup>3</sup> /ul]	6,74	7,38	6,47	7,23	2,05	1,65	3,31	4,02	16,07	11,99	<b>U = 5274;</b> <b>p = 0,001</b>
RBC [10 <sup>6</sup> /ul]	4,29	4,75	4,34	4,75	0,41	0,55	2,75	3,27	5,33	6,87	<b>U = 3473;</b> <b>p &lt; 0,001</b>
HGB [g/dl]	12,88	14,5	12,9	14,6	1,15	1,56	9,2	9,9	15,8	21,5	<b>U = 2515,5;</b> <b>p &lt; 0,001</b>
HCT [%]	37,42	41,54	37,5	41,35	3,32	4,21	26,4	31,2	46,3	60,3	<b>U = 2978,5;</b> <b>p &lt; 0,001</b>
MCH [pg]	30,04	30,62	30,1	30,75	1,94	1,4	19,7	27	35,5	33,6	<b>U = 5714;</b> <b>p = 0,01</b>

MCHC [g/dl]	34,44	34,9	34,5	34,95	1	0,95	31,1	31,7	37,7	37	<b>U = 5222;</b> <b>p = 0.001</b>
MCV [fl]	87,27	87,76	87,3	88,15	5,51	3,94	40,1	78,5	104,9	96	U = 6727; p = 0.46
RDW-CV [%]	13,36	13,58	13,1	13	1,16	3,5	11,8	12	18,5	42,4	U = 6672; p = 0.44
PLT [ $10^3$ /ul]	228,0 2	196,5	222	194	58,75	46,27	80	108	498	302	<b>U = 4803;</b> <b>p &lt; 0.001</b>
neutrofile [ $10^3$ /ul]	3,49	4,14	3,19	4,01	1,51	1,25	1,11	1,86	11,11	7,99	<b>U = 4732;</b> <b>p &lt; 0.001</b>
limfocyty [ $10^3$ /ul]	2,56	2,28	2,34	2,26	2,34	0,65	0,62	0,51	32,1	4,08	U = 6787.5; p = 0.53
monocyty [ $10^3$ /ul]	0,59	0,68	0,57	0,67	0,16	0,19	0,27	0,38	1,11	1,17	<b>U = 5270.5;</b> <b>p = 0.001</b>
eozynofile [ $10^3$ /ul]	0,21	0,23	0,19	0,19	0,13	0,15	0	0	0,86	0,67	U = 6751; p = 0.65
bazofile [ $10^3$ /ul]	0,05	0,05	0,04	0,04	0,05	0,04	0,01	0,01	0,6	0,33	U = 6825; p = 0.57

1 - kobiety; 2 – mężczyźni; WBC – krwinki białe; RBC – krwinki czerwone; HGB – hemoglobina; HCT – hematokryt; MCH – średnia waga hemoglobiny w krwince; MCHC – średnie stężenie hemoglobiny w krwince; MCV – średnia objętość krwinki czerwonej; RDW-CV – rozpiętość rozkładu objętości krwinek czerwonych; PLT - płytki krwi

Przeanalizowano również czy występują istotne statystycznie różnice w zakresie wyników badań morfologii krwi pomiędzy osobami do 65 roku życia i starszymi. Istotnie wyższe wartości następujących parametrów: RBC, HGB, HCT oraz PLT notowano u osób w wieku do 65 lat, a RDW-CV u osób powyżej 65 lat. Dane zebrano w tabeli 19.

Tabela 19. Statystyki opisowe dotyczące wyników badania morfologii krwi, w podziale na osoby do i powyżej 65 roku życia

Zmienna	M		Me		SD		Min		Max		Wynik testu statystycznego
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
WBC [ $10^3$ /ul]	7,01	6,96	6,82	6,9	2,03	6,9	3,54	3,31	17,81	15,01	U = 10616; p = 0.79
RBC [ $10^6$ /ul]	4,59	4,27	4,54	4,3	0,51	4,3	3,42	2,75	6,87	5,75	<b>U = 6929;</b> <b>p &lt; 0.001</b>
HGB [g/dl]	13,85	12,87	13,7	12,9	1,56	12,9	10	9,2	21,5	17,7	<b>U = 6847.5;</b> <b>p &lt; 0.001</b>
HCT [%]	39,99	37,34	39,8	37,5	4,36	37,5	29,9	26,4	60,3	49,7	<b>U = 7017;</b> <b>p &lt; 0.001</b>
MCH [pg]	30,15	30,09	30,2	30,4	1,68	30,4	20,9	19,7	35,1	35,5	U = 10290; p = 0.48
MCHC [g/dl]	34,68	34,46	34,8	34,5	0,93	34,5	32,2	31,1	37,3	37,7	U = 9398.5; p = 0.055
MCV [fl]	86,79	87,82	87	87,8	5,17	87,8	40,1	72,4	98,1	104,9	U = 9462.5; p = 0.07
RDW-CV [%]	13,26	13,52	12,9	13,2	2,48	13,2	11,5	11,9	42,4	18,5	<b>U = 7921.5;</b> <b>p &lt; 0.001</b>
PLT [ $10^3$ /ul]	228,9 8	212,2 1	221	202	57,47	202	92	80	498	387	<b>U = 9110.5;</b> <b>p = 0.02</b>
neutrofile [ $10^3$ /ul]	3,65	3,71	3,39	3,56	1,62	3,56	1,44	1,11	14,33	11,11	U = 10320; p = 0.5

limfocyty [10 <sup>3</sup> /ul]	2,47	2,6	2,46	2,23	0,74	2,23	0,51	0,62	5,27	32,1	U = 9400; p = 0.054
monocyty [10 <sup>3</sup> /ul]	0,62	0,62	0,59	0,6	0,18	0,6	0,27	0,33	1,25	1,14	U = 10774.5; p = 0.96
eozynofile [10 <sup>3</sup> /ul]	0,22	0,21	0,2	0,18	0,13	0,18	0	0	0,76	0,86	U = 9952; p = 0.33
bazofile [10 <sup>3</sup> /ul]	0,05	0,05	0,04	0,04	0,05	0,04	0,01	0,01	0,6	0,33	U = 9917.5; p = 0.22

1 - osoby do 65 r.ż.; 2 - osoby powyżej 65 r.ż.; WBC – krwinki białe; RBC – krwinki czerwone; HGB – hemoglobina; HCT – hematokryt; MCH – średnia waga hemoglobiny w krwince; MCHC – średnie stężenie hemoglobiny w krwince; MCV – średnia objętość krwinki czerwonej; RDW-CV – rozpiętość rozkładu objętości krwinek czerwonych; PLT - płytki krwi

### 6.2.2. Lipidogram

W całej badanej grupie statystycznie istotne różnice zaobserwowano w zakresie wyższego stężenia HDL u kobiet oraz wyższego stężenia trójglicerydów u mężczyzn. Statystyki opisowe dotyczące stężenia cholesterolu i trójglicerydów przedstawiono w tabeli 20.

Tabela 20. Statystyki opisowe dotyczące stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi w badanej grupie kobiet i mężczyzn

Zmienna		Cholesterol całkowity [mg/dl]	LDL [mg/dl]	HDL [mg/dl]	Trójglicerydy [mg/dl]
M	kobiety	174,09	99,72	50,31	127,83
	mężczyźni	164,6	97,32	42,11	159,07
Me	kobiety	175	97	50	108,5
	mężczyźni	163	95	41	130
SD	kobiety	40,96	31,95	13	62,74
	mężczyźni	39,24	35,68	12,1	117,51
Min	kobiety	75	30	25	46
	mężczyźni	83	32	19	35
Max	kobiety	284	178	96	375
	mężczyźni	292	202	88	791
Wynik testu statystycznego		U = 8008.5; p = 0.06	U = 8793; p = 0.5	<b>U = 5674.5; p &lt; 0.001</b>	<b>U = 7503.5; p = 0.01</b>

LDL – lipoproteina o małej gęstości; HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości; M - średnia; Me - mediana; SD – odchylenie standardowe; Min - minimum; Max - maksimum

W podgrupie osób po 40 roku życia występowały analogiczne różnice, a dodatkowo u kobiet zaobserwowano istotnie wyższe stężenia cholesterolu całkowitego niż u mężczyzn. Statystyki opisowe dotyczące stężenia cholesterolu i trójglicerydów w podgrupie osób po 40 roku życia przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21. Statystyki opisowe dotyczące stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi w wyodrębnionej podgrupie kobiet i mężczyzn po 40 roku życia

Zmienna		Cholesterol całkowity [mg/dl]	LDL [mg/dl]	HDL [mg/dl]	Trójglicerydy [mg/dl]
M	kobiety	175,09	99,78	50,42	128,34
	mężczyźni	161,52	95,26	40,19	161,37
Me	kobiety	175,5	96,5	50	108,5
	mężczyźni	160	93	40	130
SD	kobiety	41,58	32,55	13,18	63,89
	mężczyźni	38,88	35,14	10,79	107,22
Min	kobiety	75	30	25	46
	mężczyźni	83	32	19	46
Max	kobiety	284	178	96	375
	mężczyźni	236	180	74	791
Wynik testu statystycznego		<b>U = 5678;</b> <b>p = 0.02</b>	U = 6328; p = 0.3	<b>U = 3727.5;</b> <b>p &lt; 0.001</b>	<b>U = 5215.5;</b> <b>p = 0.003</b>

LDL – lipoproteina o małej gęstości; HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości; M - średnia; Me - mediana; SD - odchylenie standardowe; Min - minimum; Max - maksimum

Natomiast analiza wyników w podziale na osoby w wieku do 65 lat i starsze wykazała istotną statystycznie różnicę w zakresie stężenia LDL, które było wyższe w młodszej podgrupie. Statystyki opisowe dotyczące stężenia cholesterolu i trójglicerydów z podziałem na pacjentów do i powyżej 65 roku życia przedstawiono w tabeli 22.

Tabela 22. Statystyki opisowe dotyczące stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi w badanej grupie osób do 65 roku życia i powyżej 65 roku życia

Zmienna		Cholesterol całkowity [mg/dl]	LDL [mg/dl]	HDL [mg/dl]	Trójglicerydy [mg/dl]
M	≤ 65 lat	174,73	102,35	47,56	145,16

	> 65 lat	166,04	94,07	47,87	127,09
Me	≤ 65 lat	174	102	47	121
	> 65 lat	168,5	90	47	110
SD	≤ 65 lat	38,31	33,15	13,33	98,14
	> 65 lat	43,27	90	47	110
Min	≤ 65 lat	75	30	19	35
	> 65 lat	90	38	24	46
Max	≤ 65 lat	292	202	88	791
	> 65 lat	268	172	96	375
Wynik testu statystycznego		U = 9179,5; p = 0,07	<b>U = 8643,5;</b> <b>p = 0,01</b>	U = 10050,5; p = 0,99	U = 9836,5; p = 0,18

LDL – lipoproteina o małej gęstości; HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości; M - średnia; Me - mediana; SD – odchylenie standardowe; Min - minimum; Max - maksimum

### 6.2.3. Hormony tarczycy

W całej badanej grupie mężczyźni mieli istotnie wyższe stężenia wolnej trójiodotyroniny niż kobiety. Nie odnotowano innych statystycznie istotnych różnic. Dane zebrano w tabeli 23.

Tabela 23. Statystyki opisowe dotyczące stężenia hormonów tarczycy we krwi w badanej grupie kobiet i mężczyzn

Zmienna		TSH [uIU/ml]	FT3 [pg/ml]	FT4 [ng/dl]
M	kobiety	2	2,85	1,29
	mężczyźni	1,76	3,23	1,22
Me	kobiety	1,73	2,84	1,25
	mężczyźni	1,51	3,24	1,23
SD	kobiety	1,83	0,68	0,27
	mężczyźni	1,17	0,45	0,2
Min	kobiety	0,01	1,44	0,79
	mężczyźni	0,28	1,95	0,71
Max	kobiety	18,81	9,36	2,93



	mężczyźni	5,94	4,43	1,73
Wynik testu statystycznego		U = 8512,5; p = 0,32	<b>U = 4617;</b> <b>p &lt; 0,001</b>	U = 8210; p = 0,21

TSH – hormon tyreotropowy; FT3 - wolna trójiodotyronina; FT4 – wolna tyroksyna; M - średnia; Me – mediana; SD - odchylenie standardowe; Min - minimum; Max – maksimum

W przypadku osób po 40 roku życia mężczyźni również mieli istotnie wyższe stężenia trójiodotyroniny. Natomiast w tej podgrupie u kobiet odnotowano znacząco wyższe stężenia hormonu tyreotropowego. Wyniki przedstawiono w tabeli 24.

Tabela 24. Statystyki opisowe dotyczące stężenia hormonów tarczycy we krwi w wyodrębnionej podgrupie kobiet i mężczyzn po 40 roku życia

Zmienna		TSH [uIU/ml]	FT3 [pg/ml]	FT4 [ng/dl]
M	kobiety	2,02	2,82	1,28
	mężczyźni	1,58	3,15	1,23
Me	kobiety	1,73	2,84	1,25
	mężczyźni	1,39	3,17	1,23
SD	kobiety	1,86	0,5	0,25
	mężczyźni	1,09	0,44	0,2
Min	kobiety	0,01	1,44	0,79
	mężczyźni	0,28	1,95	0,71
Max	kobiety	18,81	5,53	2,8
	mężczyźni	4,98	4,38	1,73
Wynik testu statystycznego		<b>U = 5635,5;</b> <b>p = 0,03</b>	<b>U = 3915;</b> <b>p &lt; 0,001</b>	U = 6244,5; p = 0,36

TSH - hormon tyreotropowy; FT3 - wolna trójiodotyronina; FT4 - wolna tyroksyna; M - średnia; Me - mediana; SD – odchylenie standardowe; Min - minimum; Max - maksimum

Analizując zebrane dane w podziale na osoby do i powyżej 65 roku życia stwierdzono statystycznie istotną różnicę jedynie w zakresie stężenia wolnej trójiodotyroniny, które było wyższe u osób młodszych. Statystyki opisowe przedstawiono w tabeli 25.

Tabela 25. Statystyki opisowe dotyczące stężenia hormonów tarczycy we krwi w badanej grupie osób do 65 roku życia i powyżej 65 roku życia

Zmienna		TSH [uIU/ml]	FT3 [pg/ml]	FT4 [ng/dl]
M	≤ 65 lat	2,01	3,09	1,25
	> 65 lat	1,81	2,79	1,28
Me	≤ 65 lat	1,55	3,03	1,24
	> 65 lat	1,61	2,8	1,27
SD	≤ 65 lat	1,96	0,69	0,27
	> 65 lat	1,61	2,8	1,27
Min	≤ 65 lat	0,01	1,52	0,71
	> 65 lat	0,06	1,44	0,79
Max	≤ 65 lat	18,81	9,36	2,93
	> 65 lat	4,99	4,59	2,03
Wynik testu statystycznego		U = 10460,5; p = 0,97	<b>U = 7020;</b> <b>p &lt; 0,001</b>	U = 9237,5; p = 0,14

TSH - hormon tyreotropowy; FT3 - wolna trójiodotyronina; FT4 - wolna tyroksyna; M - średnia; Me - mediana; SD – odchylenie standardowe; Min - minimum; Max – maksimum

#### 6.2.4. Parametry biochemiczne oceniające pracę nerek

W całej badanej grupie odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie stężenia kwasu moczowego i kreatyniny oraz szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR). Wartości tych parametrów były znacząco wyższe u mężczyzn. Dane zebrano w tabeli 26.

Tabela 26. Statystyki opisowe dotyczące parametrów nerkowych w badanej grupie osób

Zmienna	M		Me		SD		Min		Max		Wynik testu statystycznego
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
kwas moczowy [mg/dl]	5,66	6,26	5,4	6,2	1,6	1,34	2,3	3,5	14,3	10	<b>U = 3773,5;</b> <b>p = 0,01</b>
mocznik [mg/dl]	37,65	38,67	35	36	14,33	9,96	13	25	121	79	U = 7977,5; p = 0,1
kreatynina [mg/dl]	0,78	0,92	0,73	0,89	0,25	0,27	0,43	0,63	3,1	2,89	<b>U = 4604,5;</b> <b>p &lt; 0,001</b>
eGFR* [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	84,13	91,03	85,1	90,1	21,24	20,45	15,5	21,6	151,3	136,9	<b>U = 4674,5;</b> <b>p = 0,008</b>

1 - kobiety; 2 – mężczyźni; eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (\* wyliczony wg wzoru MDRD)

W wyodrębnionej podgrupie osób po 40 roku życia również zaobserwowano istotnie wyższe stężenia kwasu moczowego i kreatyniny u mężczyzn. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w zakresie eGFR. Istotną statystycznie różnicą, która nie występowała w całej badanej grupie, było z kolei wyższe stężenie mocznika u mężczyzn. Wyniki przedstawiono w tabeli 27.

Tabela 27. Statystyki opisowe dotyczące parametrów nerkowych w badanej podgrupie kobiet i mężczyzn powyżej 40 roku życia

Zmienna	M		Me		SD		Min		Max		Wynik testu statystycznego
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
kwas moczowy [mg/dl]	5,73	6,38	5,45	6,4	1,59	1,38	2,3	3,9	14,3	10	<b>U = 2768;</b> <b>p = 0,002</b>
mocznik [mg/dl]	38,44	40,06	36	37	14,28	10,33	18	26	121	79	<b>U = 5723,5;</b> <b>p = 0,049</b>
kreatynina [mg/dl]	0,78	0,94	0,74	0,89	0,25	0,3	0,43	0,63	3,1	2,89	<b>U = 3522;</b> <b>p &lt; 0,001</b>
eGFR* [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	82,54	87,1	83,7	88,45	21,07	19,56	15,5	21,6	151,3	128,6	U = 3561; p = 0,054

1 - kobiety; 2 - mężczyźni; eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (\* wyliczony wg wzoru MDRD)

Analizując zebrane wyniki w podziale na osoby do 65 lat i starsze stwierdzono znacząco wyższe stężenia mocznika i kreatyniny oraz niższy eGFR u osób powyżej 65 roku życia. Dane przedstawiono w tabeli 28.

Tabela 28. Statystyki opisowe dotyczące parametrów nerkowych w grupie osób do i powyżej 65 roku życia

Zmienna	M		Me		SD		Min		Max		Wynik testu statystycznego
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
kwas moczowy [mg/dl]	5,74	6,01	5,5	5,7	1,37	5,7	2,7	2,3	9,7	14,3	U = 5471,5; p = 0,43
mocznik [mg/dl]	35,04	42,1	33	39	11,53	39	13	18	121	117	<b>U = 6459;</b> <b>p &lt; 0,001</b>
kreatynina [mg/dl]	0,79	0,87	0,77	0,8	0,23	0,8	0,43	0,48	3,1	2,89	<b>U = 8577,5;</b> <b>p = 0,003</b>
eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	91,74	73,59	89,9	75,95	18,87	75,95	15,5	21,6	151,3	122	<b>U = 2738,5;</b> <b>p &lt; 0,001</b>

1 - osoby do 65 roku życia; 2 - osoby powyżej 65 roku życia; eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (\* wyliczony wg wzoru MDRD)

### 6.3. Ciśnienie tętnicze w trakcie hospitalizacji

W trakcie hospitalizacji prowadzono 24-godzinną rejestrację ciśnienia tętniczego za pomocą holtera. Zebrane wyniki wskazują, że w badanej grupie mężczyźni mieli wyższe ciśnienie rozkurczowe niż kobiety. Istotnie statystycznie wyższe wartości u mężczyzn zaobserwowano w zakresie takich parametrów jak: średnie ciśnienie

rozkurczowe mierzone w ciągu dnia, średnie ciśnienie rozkurczowe mierzone w ciągu nocy, średnie ciśnienie rozkurczowe mierzone w ciągu doby, minimalne i maksymalne ciśnienie rozkurczowe odnotowane w ciągu nocy. Dane zebrano w tabeli 29.

Tabela 29. Statystyki opisowe dotyczące wyników pomiarów wykonanych w czasie 24-godzinnej rejestracji ciśnienia tętniczego za pomocą holtera ABPM w badanej grupie kobiet oraz mężczyzn

Zmienna	M		Me		SD		Min		Max		Wynik testu statystycznego
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
średnie ciśnienie skurczowe - dzień [mmHg]	129	131,19	127	130,3	11,42	9,58	102	109	155,8	155,7	U = 7726,5; p = 0,07
średnie ciśnienie rozkurczowe - dzień [mmHg]	74,87	79,25	75	79,3	9,41	8,77	41	52,4	103,2	98	<b>U = 6223,5;</b> <b>p &lt; 0,001</b>
średnie ciśnienie skurczowe - noc [mmHg]	121,18	122,17	120,3	122,6	13,5	10,91	86,8	99	168	149	U = 8109,5; p = 0,31
średnie ciśnienie rozkurczowe - noc [mmHg]	66,63	71,38	66	72	8,15	8,73	45,8	53	90	90	<b>U = 5911,5;</b> <b>p &lt; 0,001</b>
średnie ciśnienie skurczowe - doba [mmHg]	126,25	129,03	124	127,75	12,16	9,73	101,4	111,2	156	151	U = 2107,5; p = 0,17
średnie ciśnienie rozkurczowe - doba [mmHg]	71,59	76,22	70	77,5	8,46	9,29	52	51,1	96,2	91	<b>U = 1691;</b> <b>p = 0,003</b>
minimalne ciśnienie skurczowe - dzień [mmHg]	104,07	104,8	103,5	106	12,36	12,52	63	79	137	121	U = 749; p = 0,57
minimalne ciśnienie rozkurczowe - dzień [mmHg]	56,74	59,6	57	57	9,93	10,2	40	40	87	79	U = 714,5; p = 0,37

maksymalne ciśnienie skurczowe - dzień [mmHg]	152,94	153,07	150,5	150,5	19,24	12,91	117	132	220	182	U = 790; p = 0,85
maksymalne ciśnienie rozkurczowe - dzień [mmHg]	92,46	96,07	92	96	12,53	10,98	63	73	120	118	U = 670,5; p = 0,19
minimalne ciśnienie skurczowe - noc [mmHg]	100,89	103,73	99,5	103,5	12,57	13,89	79	69	135	131	U = 676; p = 0,21
minimalne ciśnienie rozkurczowe - noc [mmHg]	52,72	57,37	50,5	56,5	8,5	10,02	40	40	78	79	<b>U = 577; p = 0,03</b>
maksymalne ciśnienie skurczowe - noc [mmHg]	137,63	142,43	136,5	141,5	15,13	14	109	114	167	173	U = 699,5; p = 0,19
maksymalne ciśnienie rozkurczowe - noc [mmHg]	78,5	87,67	78,5	88	10,85	10,84	57	67	108	119	<b>U = 435,5; p &lt; 0,001</b>

1 – kobiety; 2 – mężczyźni; M - średnia; Me - mediana; SD - odchylenie standardowe; Min - minimum; Max - maksimum

Analogiczne różnice między płciami występowały w podgrupie osób po 40 roku życia. Dane przedstawiono w tabeli 30.

Tabela 30. Statystyki opisowe dotyczące wyników pomiarów wykonanych w czasie 24-godzinnej rejestracji ciśnienia tętniczego za pomocą holtera ABPM w badanej podgrupie kobiet oraz mężczyzn po 40 roku życia

Zmienna	M		Me		SD		Min		Max		Wynik testu statystycznego
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
średnie ciśnienie skurczowe - dzień [mmHg]	129,23	130,67	128	130,3	11,41	9,48	102	109	155,8	155,7	U = 6220,5; p = 0,21

średnie ciśnienie rozkurczowe - dzień [mmHg]	74,54	79,71	74,55	80,8	9,26	8,48	41	52,4	103,2	98	<b>U = 4422,5; p &lt; 0,001</b>
średnie ciśnienie skurczowe - noc [mmHg]	121,63	121,84	121	122,6	13,65	11,49	86,8	99	168	149	U = 6484; p = 0,71
średnie ciśnienie rozkurczowe - noc [mmHg]	66,56	71,99	66	73,3	8,12	8,61	45,8	53,5	90	90	<b>U = 4234; p &lt; 0,001</b>
średnie ciśnienie skurczowe - doba [mmHg]	126,06	128,55	124	127,7	12,21	9,62	101,4	111,2	156	151	U = 1722; p = 0,25
średnie ciśnienie rozkurczowe - doba [mmHg]	71,18	76,44	70	78	8,19	9,06	52	51,1	96,2	91	<b>U = 1257,5; p = 0,001</b>
minimalne ciśnienie skurczowe - dzień [mmHg]	104,75	104,38	105	106	12,32	12,77	63	79	137	121	U = 590,5; p = 0,81
minimalne ciśnienie rozkurczowe - dzień [mmHg]	56,61	59,88	57	57	10,18	11,14	40	40	87	79	U = 533,5; p = 0,37
maksymalne ciśnienie skurczowe - dzień [mmHg]	153,96	154,17	151	151,5	19,03	12,52	117	132	220	182	U = 591; p = 0,81
maksymalne ciśnienie rozkurczowe	92,84	97,71	92	98	12,4	10,52	63	73	120	118	U = 467,5; p = 0,1

- dzień [mmHg]												
minimalne ciśnienie skurczowe - noc [mmHg]	101,55	103,42	100	103,5	12,58	13,74	79	69	135	124	U = 522; p = 0,31	
minimalne ciśnienie rozkur- czowe - noc [mmHg]	53,06	58,54	51	57,5	8,61	9,57	40	43	78	79	<b>U = 394,5;</b> <b>p = 0,01</b>	
maksy- malne ciśnienie skurczowe - noc [mmHg]	138,22	142,92	137	141,5	15,09	14,22	109	114	167	173	U = 504,5; p = 0,22	
maksy- malne ciśnienie rozkur- czowe - noc [mmHg]	78,14	89,5	78	90	10,79	10,55	57	73	108	119	<b>U = 276;</b> <b>p &lt; 0,001</b>	

1 – kobiety; 2 – mężczyźni; M - średnia; Me - mediana; SD – odchylenie standardowe; Min - minimum; Max - maksimum

Porównując podgrupy osób do i powyżej 65 roku życia zauważono, że zasadniczo u osób młodszych notuje się wyższe wartości ciśnienia rozkurczowego, natomiast u osób starszych ciśnienia skurczowego. Statystycznie istotne różnice dotyczyły: średniego ciśnienia rozkurczowego zarejestrowanego w ciągu dnia, nocy i doby; minimalnego ciśnienia rozkurczowego w ciągu dnia i maksymalnego ciśnienia rozkurczowego w ciągu nocy oraz średniego ciśnienia skurczowego w ciągu nocy; maksymalnego ciśnienia skurczowego w ciągu dnia i maksymalnego ciśnienia skurczowego w ciągu nocy. Dane przedstawiono w tabeli 31.

Tabela 31. Statystyki opisowe dotyczące wyników pomiarów wykonanych w czasie 24-godzinnej rejestracji ciśnienia tętniczego za pomocą holtera ABPM w badanej grupie osób z podziałem na osoby do 65 roku życia i powyżej 65 roku życia

Zmienna	M		Me		SD		Min		Max		Wynik testu statystycz- nego
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
średnie ciśnienie skurczowe	130,24	129,32	129	128,3	10,53	11,47	103	102	155,7	155,8	U = 9680; p = 0,24

- dzień [mmHg]												
średnie ciśnienie rozkurczowe - dzień [mmHg]	78,87	73,13	79	73,9	8,7	9,47	52	41	98	103,2	<b>U = 6496,5; p &lt; 0,001</b>	
średnie ciśnienie skurczowe - noc [mmHg]	119,66	124,31	119	123,25	11,7	13,79	92,9	86,8	157	168	<b>U = 8487; p = 0,008</b>	
średnie ciśnienie rozkurczowe - noc [mmHg]	69,12	66,9	68,7	66	8,58	8,52	50	45,8	90	86,6	<b>U = 8603,5; p = 0,017</b>	
średnie ciśnienie skurczowe - doba [mmHg]	127,33	127,29	126,7	126	10,86	12,54	103	101,4	151	156	U = 2969,5; p = 0,52	
średnie ciśnienie rozkurczowe - doba [mmHg]	74,87	70,27	74,95	69	8,82	8,36	52	51,1	93	96,2	<b>U = 2175; p = 0,001</b>	
minimalne ciśnienie skurczowe - dzień [mmHg]	106,1	101,47	106	101	10,42	14,7	81	63	123	137	U = 663,5; p = 0,1	
minimalne ciśnienie rozkurczowe - dzień [mmHg]	60,29	53,66	60	54	9,33	9,99	42	40	79	87	<b>U = 493,5; p = 0,002</b>	
maksymalne ciśnienie skurczowe - dzień [mmHg]	149,98	157,88	148,5	153,5	15,67	18,57	117	125	194	220	<b>U = 618,5; p = 0,049</b>	
maksymalne ciśnienie	93,5	94,16	93	95,5	11,07	13,69	71	63	118	120	U = 805; p = 0,8	



rozkurczowe - dzień [mmHg]												
minimalne ciśnienie skurczowe - noc [mmHg]	100,23	104,63	99	104	12,06	14,28	79	69	135	133	U = 630; p = 0,06	
minimalne ciśnienie rozkurczowe - noc [mmHg]	54,6	54,03	53	51	9,13	9,67	40	40	79	78	U = 784; p = 0,66	
maksymalne ciśnienie skurczowe - noc [mmHg]	135,96	144,84	135	146,5	14,64	13,64	109	122	173	167	U = 593,5; p = 0,007	
maksymalne ciśnienie rozkurczowe - noc [mmHg]	82,42	80,72	80,5	80	11,74	11,6	59	57	119	108	U = 772,5; p = 0,48	

1 - osoby do 65 roku życia; 2 - osoby powyżej 65 roku życia; M - średnia; Me - mediana; SD - odchylenie standardowe; Min - minimum; Max - maksimum

#### 6.4. Echokardiografia

Analiza wyników badań echokardiograficznych zebranych w całej grupie wykazała u kobiet wyższe wartości prędkości maksymalnej w czasie skurczu przedsionka (A) i stosunku prędkości napływu mitralnego do prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu (E/E'). Pozostałe różniące się istotnie parametry przyjmowały wyższe wartości u mężczyzn. Zmienne, dla których różnice były statystycznie istotne przedstawiono w tabeli 32.

Tabela 32. Statystyki opisowe dotyczące wyników badania echokardiograficznego w badanej grupie kobiet oraz mężczyzn

Zmienna	M		Me		SD		Min		Max		Wynik testu statystycznego
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
A [cm/s]	83,23	74,14	82,5	74	20,38	19,12	26	30	160	125	U = 3930,5; p = 0,003
GLS [%]	-19,55	-17,1	-19,5	-18	2,84	3,84	-24,9	-22,2	-12	-4,5	U = 312,5; p = 0,004
wymiar LA [mm]	39	41,9	38	41	6,59	8,43	27	24	74	68	U = 6463; p = 0,005

LAV [ml]	67,12	80,01	60	68,5	30,48	36,49	18	32	263,5	220	U = 5217,5; p = 0,002
IVS [mm]	10,1	10,71	10	10	1,69	1,72	6	7	15	16	U = 7046,5; p = 0,02
LVPWd [mm]	9,57	10,19	9	10	1,71	1,66	5	5	15	16	U = 6975; p = 0,003
LVMi [g/m <sup>2</sup> ]	89,83	100,7 2	87,5	93	24,4	29,32	39	58	153	216	U = 2277,5; p = 0,04
E/E' średnie	9,76	8,05	8,9	7,95	3,98	3,36	4	0,5	31,2	15,4	U = 2486,5; p = 0,02

1 - kobiety; 2 – mężczyźni; M - średnia; Me - mediana; SD - odchylenie standardowe; Min - minimum; Max – maksimum; A — prędkość maksymalna w czasie skurczu przedsionka; GLS – globalne odkształcenie podłużne; LA – lewy przedsionek; LAV – objętość lewego przedsionka; IVS – przegroda międzykomorowa; LVPWd – końcowo-rozkurczowy wymiar ściany dolno-bocznej; LVMi – indeks masy lewej komory; E/E' – stosunek prędkości napływu mitralnego i prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu

W wyodrębnionej podgrupie osób po 40 roku życia wszystkie wartości parametrów różniących się istotnie statystycznie były wyższe u mężczyzn. Zmienne, dla których różnice były statystycznie istotne zostały przedstawione w tabeli 33.

Tabela 33. Statystyki opisowe dotyczące wyników badania echokardiograficznego w badanej podgrupie kobiet oraz mężczyzn po 40 roku życia

Zmienna	M		Me		SD		Min		Max		Wynik testu statystycznego
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
GLS [%]	- 19,44	- 16,86	-19,5	-18	2,83	4,31	-24,9	-22,2	-12	-4,5	U = 232,5; p = 0,02
wymiar LA [mm]	40,48	43,71	39	43,5	15,5	8,02	27	29	229	68	U = 4105,5; p < 0,001
LAV [ml]	68,53	85,58	62	75	30,88	38,05	18	32	263,5	220	U = 3561,5; p < 0,001
IVS [mm]	10,21	10,88	10	10	1,65	1,76	6	8	15	16	U = 5100,5; p = 0,02
LVPWd [mm]	9,67	10,44	9,5	10	1,69	1,71	5	5	15	16	U = 4826; p = 0,001

1 - kobiety; 2 – mężczyźni; M - średnia; Me - mediana; SD - odchylenie standardowe; Min - minimum; Max – maksimum; GLS – globalne odkształcenie podłużne; LA – lewy przedsionek; LAV – objętość lewego przedsionka; IVS – przegroda międzykomorowa; LVPWd - końcowo-rozkurczowy wymiar ściany dolno-bocznej

Zmienne, dla których różnice były statystycznie istotne pomiędzy grupą z wieku do 65 lat i powyżej przedstawiono w tabeli 34.

Tabela 34. Statystyki opisowe dotyczące wyników badania echokardiograficznego w badanej w badanej grupie osób do 65 roku życia i powyżej 65 roku życia

Zmienna	M		Me		SD		Min		Max		Wynik testu statystycznego
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
A [cm/s]	75,59	87,64	75	86,5	17,05	22,85	36	30	119	160	U = 3983; p < 0,001
E/A	1,04	1,68	1	0,87	0,31	6,7	0,59	0,45	2,05	60	U = 3721,5; p = 0,003
wymiar LA [mm]	38,41	43,6	37	40,5	6,8	18,9	24	29	61	229	U = 6470,5; p < 0,001

LAV [ml]	66,93	76,33	58,25	68	31,43	34,1	18	19	220	263,5	U = 6227; p = 0,002
LAVI [ml/m <sup>2</sup> ]	35,66	44,29	32	40,05	15,14	18,58	10	20	113,3	153,2	U = 3890,5; p < 0,001
LVPWd [mm]	9,58	10,02	9	10	1,62	1,82	7	5	15	16	U = 8528; p = 0,002
E/E' średnie	8,12	11,1	7,84	10,2	3,02	4,4	0,6	0,5	23,4	31,2	U = 1823; p < 0,001

1 - do 65 roku życia; 2 - powyżej 65 roku życia; M - średnia; Me - mediana; SD - odchylenie standardowe; Min - minimum; Max – maksimum; A — prędkość maksymalna w czasie skurczu przedsionka; E/A – stosunek prędkości wczesnego napływu mitralnego i napływu mitralnego w czasie skurczu przedsionka; LA – lewy przedsionek; LAV – objętość lewego przedsionka; LAVI – indeks objętości lewego przedsionka; LVPWd - końcowo-rozkurczowy wymiar ściany dolno-bocznej; E/E' – stosunek prędkości napływu mitralnego i prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu

### 6.5. Analiza stosowanej farmakoterapii

W pierwszej kolejności przeanalizowano leki stosowane przez pacjentów z badanej grupy przed hospitalizacją na oddziale, a następnie te zalecone przy wypisie. Porównano farmakoterapię stosowaną w leczeniu nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii i leczenie przeciwplatekcyjne/przeciwzakrzepowe. Istotne różnice dotyczyły zwiększenia ilości osób stosujących określone grupy leków po wyjściu ze szpitala w porównaniu z okresem przed hospitalizacją. W tabeli 35 zestawiono częstość stosowania poszczególnych grup leków w dwóch opisanych powyżej okresach czasowych.

Tabela 35. Grupy leków przyjmowane w badanej grupie osób w dwóch okresach czasowych

Grupa leków	Ilość osób przyjmujących lek z danej grupy				Istotność statystyczna
	przy przyjęciu na oddział		przy wypisie z oddziału		
	n	%	n	%	
<b>Beta-adrenolityki</b>	174	58,2	214	71,6	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Inhibitory konwertazy angiotensyny</b>	123	41,1	154	51,5	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Leki blokujące receptor AT1</b>	71	23,7	95	31,8	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Diuretyki pętlowe</b>	46	15,4	60	20,1	<b>0,006</b>
Diuretyki tiazydowe	29	9,7	27	9	0,75
Diuretyki tiazydopodobne	71	23,7	70	23,4	0,88
Diuretyki oszczędzające potas	38	12,7	45	15	0,12
<b>Antagoniści wapnia</b>	90	30,1	137	45,8	<b>&lt; 0,0001</b>

<b>Alfa-adrenolityki</b>	17	5,7	29	9,7	<b>0,003</b>
Agoniści receptora alfa2	1	0,3	5	1,7	0,22
Metyldopa	3	1	2	0,7	1
<b>Przeciwpłytkowe/przeciwzkrzepowe</b>	146	48,8	174	58,2	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Statyny</b>	117	39,1	175	58,5	<b>&lt; 0,001</b>
Inne leki hipolipemizujące	8	2,7	13	4,3	0,18

W badanej grupie przyjmowanie preparatów złożonych w leczeniu nadciśnienia tętniczego nie różniło się statystycznie istotnie w okresie przed przyjęciem oraz przy wypisie z oddziału [n=59 (19,9%) vs. n=66 (22,1%); p=0,32].

Następnie porównano grupy leków zalecone przy wypisie kobietom i mężczyznom. Istotną różnicę zaobserwowano w zakresie diuretyków tiazydopodobnych przepisywanych częściej kobietom oraz alfa-adrenolityków przepisywanych zdecydowanie częściej mężczyznom. Dane zestawiono w tabeli 36.

Tabela 36. Grupy leków zalecane przy wypisie w badanej grupie kobiet i mężczyzn

Grupa leków zaleconych przy wypisie	Kobiety		Mężczyźni		Wynik testu statystycznego
	n	%	n	%	
Beta-adrenolityki	149	72,3	65	69,9	$\chi^2(1) = 0,19$ ; p = 0,33
Inhibitory konwertazy angiotensyny	103	50	51	54,8	$\chi^2(1) = 0,6$ ; p = 0,22
Leki blokujące receptor AT1	66	32	29	31,2	$\chi^2(1) = 0,02$ ; p = 0,44
Diuretyki pętlowe	41	19,9	19	20,4	$\chi^2(1) = 0,01$ ; p = 0,46
Diuretyki tiazydowe	17	8,3	10	10,8	$\chi^2(1) = 0,49$ ; p = 0,24
Diuretyki tiazydopodobne	55	26,7	15	16,1	<b><math>\chi^2(1) = 3,99</math>; p = 0,02</b>
Diuretyki oszczędzające potas	32	15,5	13	14	$\chi^2(1) = 0,12$ ; p = 0,36
Antagoniści wapnia	94	45,6	43	46,2	$\chi^2(1) = 0,01$ ; p = 0,46
Alfa-adrenolityki	9	4,4	20	21,5	<b><math>\chi^2(1) = 21,48</math>; p &lt; 0,0001</b>

Przeciwpłytkowe/ przeciwzakrzepowe	121	58,7	53	57	$\chi^2(1) = 0,08; p = 0,39$
Statyny	119	57,8	56	60,2	$\chi^2(1) = 0,16; p = 0,35$
Inne leki hipolipemizujące	8	3,9	5	5,4	$\chi^2(1) = 0,34; p = 0,28$

W badanej grupie przyjmowanie preparatów złożonych w leczeniu nadciśnienia tętniczego nie różniło się statystycznie istotnie w zależności od płci [n=41 (19,9%) vs. n=25 (26,9%);  $\chi^2(1) = 1,81, p=0,09$ ].

Porównano również leki zalecone przy wypisie podgrupie kobiet i mężczyzn po 40 roku życia. W tym przypadku istotne różnice zaobserwowano w odniesieniu do częstszego przyjmowania przez mężczyzn alfa-adrenolityków oraz statyn. Wyniki zestawiono w tabeli 37.

Tabela 37. Grupy leków przyjmowane w podgrupie kobiet i mężczyzn po 40 roku życia

Grupa leków zaleconych przy wypisie	Kobiety		Mężczyźni		Wynik testu statystycznego
	n	%	n	%	
Beta-adrenolityki	143	73,7	60	81,1	$\chi^2(1) = 1,58; p = 0,1$
Inhibitory konwertazy angiotensyny	100	51,5	43	58,1	$\chi^2(1) = 0,93; p = 0,17$
Leki blokujące receptor AT1	65	33,5	26	35,1	$\chi^2(1) = 0,06; p = 0,4$
Diuretyki pętlowe	40	20,6	19	25,7	$\chi^2(1) = 0,8; p = 0,19$
Diuretyki tiazydowe	17	8,8	9	12,2	$\chi^2(1) = 0,71; p = 0,2$
Diuretyki tiazydopodobne	54	27,8	15	20,3	$\chi^2(1) = 1,6; p = 0,1$
Diuretyki oszczędzające potas	30	15,5	13	17,6	$\chi^2(1) = 0,18; p = 0,34$
Antagoniści wapnia	88	45,4	38	51,4	$\chi^2(1) = 0,77; p = 0,19$
Alfa-adrenolityki	7	3,6	18	24,3	<b><math>\chi^2(1) = 27,18; p &lt; 0,001</math></b>
Przeciwpłytkowe/ przeciwzakrzepowe	121	62,4	52	70,3	$\chi^2(1) = 1,46; p = 0,11$
Statyny	118	60,8	54	73	<b><math>\chi^2(1) = 3,44; p = 0,03</math></b>

Inne leki hipolipemizujące	8	4,1	5	6,8	$\chi^2(1) = 0,81$ ; $p = 0,18$
----------------------------	---	-----	---	-----	---------------------------------

W tej podgrupie mężczyźni również istotnie częściej przyjmowali preparaty złożone w leczeniu nadciśnienia tętniczego [n=24 (32,4%) vs. n=40 (20,6%),  $\chi^2(1) = 4,11$ ;  $p=0,03$ ].

Więcej istotnych statystycznie różnic odnotowano porównując osoby do i powyżej 65 roku życia. Osoby starsze znacząco częściej stosowały leki z grupy beta-adrenolityków, ACE-I, diuretyków pętlowych i oszczędzających potas, przeciwplatekcyjne/przeciwwązkrzepowe oraz statyny. Wyniki zaprezentowano w tabeli 38.

Tabela 38. Grupy leków przyjmowane w podgrupach osób do i powyżej 65 roku życia

Grupa leków zaleconych przy wypisie	≤ 65 lat		> 65 lat		Wynik testu statystycznego
	n	%	n	%	
Beta-adrenolityki	112	64,4	102	81,6	<b><math>\chi^2(1) = 10,62</math>; <math>p = 0,0006</math></b>
Inhibitory konwertazy angiotensyny	82	47,1	72	57,6	<b><math>\chi^2(1) = 3,2</math>; <math>p = 0,04</math></b>
Leki blokujące receptor AT1	51	29,3	44	35,2	$\chi^2(1) = 1,16$ ; $p = 0,14$
Diuretyki pętlowe	16	9,2	44	35,2	<b><math>\chi^2(1) = 30,67</math>; <math>p &lt; 0,0001</math></b>
Diuretyki tiazydowe	15	8,6	12	9,6	$\chi^2(1) = 0,08$ ; $p = 0,39$
Diuretyki tiazydopodobne	41	23,6	29	23,2	$\chi^2(1) = 0,005$ ; $p = 0,47$
Diuretyki oszczędzające potas	14	8,0	31	24,8	<b><math>\chi^2(1) = 15,97</math>; <math>p &lt; 0,0001</math></b>
Antagoniści wapnia	74	42,5	63	50,4	$\chi^2(1) = 1,82$ ; $p = 0,09$
Alfa-adrenolityki	16	9,2	13	10,4	$\chi^2(1) = 0,12$ ; $p = 0,36$
Przeciwplatekcyjne/ przeciwwązkrzepowe	69	39,6	105	84	<b><math>\chi^2(1) = 58,8</math>; <math>p &lt; 0,0001</math></b>
Statyny	81	46,5	94	75,2	<b><math>\chi^2(1) = 24,6</math>; <math>p &lt; 0,0001</math></b>
Inne leki hipolipemizujące	8	4,6	5	4	$\chi^2(1) = 0,06$ ; $p = 0,4$

W badanej grupie przyjmowanie preparatów złożonych w leczeniu nadciśnienia tętniczego nie różniło się statystycznie istotnie w zależności od przekroczenia wieku 65 lat [n=39 (22,4%) vs. n=27 (21,6%);  $\chi^2(1) = 0,028$ , p=0,43].

### 6.6. Wyniki follow-up

Odpowiedzi uzyskano od 230 osób, tj. 76,9% uczestników badania ( $\chi^2(1) = 86,69$ ; p < 0,001). Powodami nie przeprowadzenia ankiet u 69 osób były: brak kontaktu pod wskazanym numerem telefonu (54 pacjentów), brak zgody na udział w ankiecie (14 osób) oraz zgon pacjenta (1).

Ponad 77% pacjentów spośród ankietowanych zgłosiło wartości ciśnienia w pomiarach domowych poniżej 140/90 mmHg, 30% podało wartości ciśnienia w pomiarach domowych poniżej 120/70 mmHg,

Istotnie statystycznie większa część pacjentów stosuje leki przepisane przy wypisie z oddziału i zawsze zgodnie z zaleceniami. Również u większej części z nich wartości ciśnienia tętniczego pozostawały na tym samym poziomie od ostatniego pobytu na oddziale. W tabeli 39 przedstawiono wyniki ankiet w badanej grupie.

Tabela 39. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego na grupie 230 osób włączonych do badania.

Pytanie	Ilość odpowiedzi twierdzących		Wynik testu statystycznego
	n	%	
Czy wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych są niższe niż 120/70 mmHg?	69	30	$\chi^2(1) = 36,8$ ; p < 0,001
- w przypadku odpowiedzi negatywnej: Czy wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych są niższe niż 140/90 mmHg?	125	77,6	$\chi^2(1) = 49,2$ ; p < 0,001
Czy wartości ciśnienia tętniczego od ostatniego pobytu na oddziale pozostają na tym samym poziomie?	148	64,3	$\chi^2(1) = 18,94$ ; p < 0,001
Czy w dalszym ciągu stosuje Pan/Pani leki przepisane przy wypisie z oddziału?	164	71,6	$\chi^2(1) = 42,8$ ; p < 0,001
Czy zawsze stosuje Pan/Pani przepisane leki zgodnie z zaleceniami?	210	92,1	$\chi^2(1) = 161,68$ ; p < 0,001
Czy od ostatniego pobytu na oddziale był/a Pan/i hospitalizowany/a z powodu chorób sercowo-naczyniowych?	43	18,7	$\chi^2(1) = 90,16$ ; p < 0,001

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między kobietami a mężczyznami w zakresie zgody na udział w badaniu ankietowym. Odpowiedzi na pytania udzieliło 158 (76,7%) kobiet i 72 (77,4%) mężczyzn ( $\chi^2(1) = 0,02$ ;  $p = 0,51$ ). Po przeanalizowaniu wyników uzyskanych w podgrupach kobiet i mężczyzn nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic. Wyniki zaprezentowano w Tabeli 40.

Tabela 40. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego na grupie 230 osób w podziale na kobiety i mężczyzn

Pytanie	Kobiety		Mężczyźni		Wynik testu statystycznego
	n	%	n	%	
Czy wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych są niższe niż 120/70 mmHg?	49	31	20	27,8	$\chi^2(1) = 0,25$ ; $p = 0,37$
- w przypadku odpowiedzi negatywnej: Czy wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych są niższe niż 140/90 mmHg?	85	78	40	76,9	$\chi^2(1) = 0,02$ ; $p = 0,52$
Czy wartości ciśnienia tętniczego od ostatniego pobytu na oddziale pozostają na tym samym poziomie?	98	62	50	69,4	$\chi^2(1) = 1,19$ ; $p = 0,17$
Czy w dalszym ciągu stosuje Pan/Pani leki przepisane przy wypisie z oddziału?	111	70,3	53	74,6	$\chi^2(1) = 0,47$ ; $p = 0,3$
Czy zawsze stosuje Pan/Pani przepisane leki zgodnie z zaleceniami?	145	91,8	65	92,9	$\chi^2(1) = 0,08$ ; $p = 0,51$
Czy od ostatniego pobytu na oddziale był/a Pan/i hospitalizowany/a z powodu chorób sercowo-naczyniowych?	29	18,4	14	19,4	$\chi^2(1) = 0,04$ ; $p = 0,49$

Dodatkowo przeprowadzono analogiczną analizę wyników zawężając grupę badaną do osób po 40 roku życia. Odpowiedzi na pytania udzieliło 146 (75,3%) kobiet i 57 (77%) mężczyzn ( $\chi^2(1) = 0,09$ ;  $p = 0,45$ ). Nie odnotowano żadnych statystycznie istotnych różnic. Wyniki zaprezentowano w tabeli 41.



Tabela 41. Wyniki badania ankietowego w grupie 203 osób po 40 roku życia, w podziale na kobiety i mężczyzn

Pytanie	Kobiety		Mężczyźni		Wynik testu statystycznego
	n	%	n	%	
Czy wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych są niższe niż 120/70 mmHg?	46	31,5	17	29,8	$\chi^2(1) = 0,05$ ; p = 0,48
- w przypadku odpowiedzi negatywnej: Czy wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych są niższe niż 140/90 mmHg?	78	78	30	75	$\chi^2(1) = 0,15$ ; p = 0,43
Czy wartości ciśnienia tętniczego od ostatniego pobytu na oddziale pozostają na tym samym poziomie?	91	62,3	40	70,2	$\chi^2(1) = 1,1$ ; p = 0,19
Czy w dalszym ciągu stosuje Pan/Pani leki przepisane przy wypisie z oddziału?	105	71,9	43	75,4	$\chi^2(1) = 0,26$ ; p = 0,37
Czy zawsze stosuje Pan/Pani przepisane leki zgodnie z zaleceniami?	106	93,2	51	91,1	$\chi^2(1) = 0,26$ ; p = 0,41
Czy od ostatniego pobytu na oddziale był/a Pan/i hospitalizowany/a z powodu chorób sercowo-naczyniowych?	29	19,9	12	21,1	$\chi^2(1) = 0,04$ ; p = 0,5

Przeprowadzono także analizę pod kątem istotnych statystycznie różnic w udzielanych odpowiedziach między osobami do 65 roku życia a osobami powyżej 65 roku życia. Również w tym przypadku nie odnotowano żadnych statystycznie istotnych różnic. Wyniki przedstawiono w tabeli 42.

Tabela 42. Wyniki badania ankietowego w grupie 230 osób, w podziale na osoby do i powyżej 65 roku życia

Pytanie	Osoby do 65 r.ż.		Osoby powyżej 65 r.ż.		Wynik testu statystycznego
	n	%	n	%	
Czy wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych są niższe niż 120/70 mmHg?	38	21,8	31	24,8	$\chi^2(1) = 0,36$ ; p = 0,27
- w przypadku odpowiedzi negatywnej: Czy wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych są niższe niż 140/90 mmHg?	74	42,5	51	40,8	$\chi^2(1) = 0,09$ ; p = 0,38
Czy wartości ciśnienia tętniczego od ostatniego pobytu na oddziale pozostają na tym samym poziomie?	83	47,7	65	52,0	$\chi^2(1) = 0,54$ ; p = 0,23
Czy w dalszym ciągu stosuje Pan/Pani leki przepisane przy wypisie z oddziału?	93	53,4	71	56,8	$\chi^2(1) = 0,33$ ; p = 0,28
Czy zawsze stosuje Pan/Pani przepisane leki zgodnie z zaleceniami?	127	73,0	83	66,4	$\chi^2(1) = 1,51$ ; p = 0,11
Czy od ostatniego pobytu na oddziale był/a Pan/i hospitalizowany/a z powodu chorób sercowo-naczyniowych?	21	12,1	22	17,6	$\chi^2(1) = 1,81$ ; p = 0,09

### 6.7. Powtórne hospitalizacje

W badaniu oceniono czynniki mające potencjalny wpływ na konieczność hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Spośród 230 osób, które wzięły udział w ankiecie telefonicznej, 43 pacjentów (18,7%) wymagało w ciągu roku hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Częstość hospitalizacji nie różniła się istotnie między grupami wyodrębnionymi na podstawie odpowiedzi na pytanie o wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych i gabinetowych. Ponownej hospitalizacji z powodu chorób sercowo-naczyniowych wymagało w ciągu roku 19 (27,5%) pacjentów z ciśnieniem poniżej 120/70 mmHg, 18 (14,4%) pacjentów z ciśnieniem 120-140/70-90 mmHg i 6 (16,7%) pacjentów z ciśnieniem powyżej 140/90 mmHg [ $\chi^2(2) = 5,16$ ; p = 0,08]. Natomiast statystycznie istotną różnicę

zaobserwowano porównując grupę pacjentów uzyskujących wartości poniżej 120/70 mmHg i powyżej 120/70 mmHg [19 (27,5%) vs. 24 (14,9%) ponownie hospitalizowane osoby;  $\chi^2(1) = 5,07$ ;  $p = 0,02$ ].

Nie zaobserwowano istotnej różnicy w zakresie BMI pomiędzy grupami: grupa z hospitalizacjami z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu roku i grupa bez hospitalizacji ( $U = 3595,5$ ;  $p = 0,35$ ). Natomiast osoby ponownie hospitalizowane były istotnie starsze ( $U = 3117,5$ ;  $p = 0,02$ ). Dane w tym zakresie zostały zebrane w tabeli 43.

Tabela 43. Statystyki opisowe dotyczące wieku oraz wskaźnika BMI w badanej grupie osób w zależności od potrzeby ponownej hospitalizacji

Zmienna		M	Me	SD	Min	Max
Wiek	Bez ponownych hospitalizacji	59,32	62	15,83	18	88
	Ponownie hospitalizowani	66,05	66	11,05	39	90
Wskaźnik BMI	Bez ponownych hospitalizacji	29,69	29	5,62	15,99	45,18
	Ponownie hospitalizowani	28,42	29,4	5,82	17,85	44,14

BMI - wskaźnik masy ciała; M - średnia; Me - mediana; SD - odchylenie standardowe; Min - minimum; Max - maksimum

Pomiędzy grupami nie było istotnych statystycznie różnic w wartościach ciśnienia tętniczego oraz częstości rytmu serca przy przyjęciu na oddział szpitalny. Wyniki przedstawiono w tabeli 44.

Tabela 44. Statystyki opisowe dotyczące ciśnienia tętniczego krwi i rytmu serca w badanej grupie osób w zależności od potrzeby ponownej hospitalizacji

Zmienna		Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	Częstość rytmu serca
M	bez ponownych hospitalizacji	143,26	82,59	74,74
	ponownie hospitalizowani	148,37	81,02	75,02

Me	bez ponownych hospitalizacji	144	80	74
	ponownie hospitalizowani	150	80	75
SD	bez ponownych hospitalizacji	18,87	13,09	12,16
	ponownie hospitalizowani	21,39	16,18	9,15
Min	bez ponownych hospitalizacji	96	45	50
	ponownie hospitalizowani	102	40	60
Max	bez ponownych hospitalizacji	200	140	138
	ponownie hospitalizowani	200	110	98
Wynik testu statystycznego		U = 3335,5; p = 0,12	U = 3793,5; p = 0,71	U = 3529,5; p = 0,56

M - średnia; Me - mediana; SD - odchylenie standardowe; Min - minimum; Max - maksimum

Poza wyższymi wartościami eozynofili i bazofili w grupie wymagającej ponownej hospitalizacji nie stwierdzono innych istotnych statystycznie różnic w wynikach morfologii krwi. Wyniki zebrano w tabeli 45.

Tabela 45. Statystyki opisowe dotyczące wyników badania morfologii krwi w badanej grupie osób w zależności od potrzeby ponownej hospitalizacji

Zmienna	M		Me		SD		Min		Max		Wynik testu statystycznego
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
WBC [10 <sup>3</sup> /ul]	6,98	7,01	6,75	7,2	2,08	2,2	3,31	3,54	17,81	15,01	U = 3851,5; p = 0,71
RBC [10 <sup>6</sup> /ul]	4,5	4,37	4,46	4,44	0,52	0,49	2,75	3,38	6,87	5,45	U = 3476,5; p = 0,18
HGB [g/dl]	13,55	13,26	13,4	13,5	1,62	1,43	9,2	10,3	21,5	16,4	U = 3676; p = 0,41
HCT [%]	39,23	38,37	38,9	39,2	4,52	3,86	26,4	29,9	60,3	45,8	U = 3728; p = 0,49
MCH [pg]	30,06	30,18	30,3	30,4	1,92	2,2	20,9	19,7	35,1	35,5	U = 3856; p = 0,72
MCHC [g/dl]	34,6	34,54	34,75	34,7	1,07	1,05	31,1	32,5	37,7	36,3	U = 3902; p = 0,8
MCV [fl]	87,22	88,05	87,05	87,9	4,13	4,45	72,4	80,8	98,1	104,9	U = 3662,5; p = 0,39

RDW-CV [%]	13,25	13,88	13,1	13,1	1,26	4,52	11,5	12	18,9	42,4	U = 3664,5; p = 0,42
PLT [10 <sup>3</sup> /ul]	220,0 3	223,2 8	214	201	53,64	72,83	80	92	498	489	U = 3897; p = 0,79
neutrofile [10 <sup>3</sup> /ul]	3,66	3,6	3,33	3,58	1,66	1,36	1,11	1,52	14,33	9,84	U = 3917; p = 0,83
limfocyty [10 <sup>3</sup> /ul]	2,44	3,19	2,37	2,31	0,77	4,75	0,62	1,13	5,27	32,1	U = 3847; p = 0,7
monocyty [10 <sup>3</sup> /ul]	0,62	0,61	0,59	0,57	0,19	0,16	0,28	0,37	1,25	1,11	U = 3813,5; p = 0,64
eozynofile [10 <sup>3</sup> /ul]	0,2	0,25	0,17	0,23	0,12	0,14	0	0	0,76	0,63	<b>U = 2900;</b> <b>p = 0,02</b>
bazofile [10 <sup>3</sup> /ul]	0,04	0,05	0,04	0,05	0,03	0,05	0,01	0,01	0,4	0,33	<b>U = 3238,5;</b> <b>p = 0,049</b>

1 – bez ponownych hospitalizacji; 2 – ponownie hospitalizowani; WBC – krwinki białe; RBC – krwinki czerwone; HGB – hemoglobina; HCT – hematokryt; MCH – średnia waga hemoglobiny w krwince; MCHC – średnie stężenie hemoglobiny w krwince; MCV – średnia objętość krwinki czerwonej; RDW-CV – rozpiętość rozkładu objętości krwinek czerwonych; PLT - płytki krwi

Nie zaobserwowano natomiast istotnych różnic między grupami w odniesieniu do stężeń cholesterolu i trójglicerydów. Dane przedstawiono w tabeli 46.

Tabela 46. Statystyki opisowe dotyczące stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi w badanej grupie osób w zależności od potrzeby ponownej hospitalizacji

Zmienna		Cholesterol całkowity [mg/dl]	LDL [mg/dl]	HDL [mg/dl]	Trójglicerydy [mg/dl]
M	bez ponownych hospitalizacji	172,57	101,72	47,21	138,49
	ponownie hospitalizowani	173,38	97,98	49,38	130,95
Me	bez ponownych hospitalizacji	174	98	47	117
	ponownie hospitalizowani	173,5	102,5	47	119,5
SD	bez ponownych hospitalizacji	38,22	31,32	12,44	82,49
	ponownie hospitalizowani	47,86	38,19	16,04	73,7
Min	bez ponownych hospitalizacji	83	34	20	37
	ponownie hospitalizowani	75	30	26	35

Max	bez ponownych hospitalizacji	292	202	83	791
	ponownie hospitalizowani	265	178	96	442
Wynik testu statystycznego		U = 3822; p = 0.87	U = 3694.5; p = 0.66	U = 3613; p = 0.62	U = 3682; p = 0.67

LDL – lipoproteina o małej gęstości; HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości; M - średnia; Me - mediana; SD – odchylenie standardowe; Min - minimum; Max - maksimum

Brak istotnych różnic odnotowano również w odniesieniu do stężeń hormonów tarczycy. Dane zebrano w tabeli 47.

Tabela 47. Statystyki opisowe dotyczące stężenia hormonów tarczycy we krwi w badanej grupie osób w zależności od potrzeby ponownej hospitalizacji

Zmienna		TSH [uIU/ml]	FT3 [pg/ml]	FT4 [ng/dl]
M	bez ponownych hospitalizacji	1,96	3,03	1,27
	ponownie hospitalizowani	1,89	2,82	1,3
Me	bez ponownych hospitalizacji	1,58	2,96	1,25
	ponownie hospitalizowani	1,54	2,84	1,26
SD	bez ponownych hospitalizacji	1,86	0,71	0,28
	ponownie hospitalizowani	1,29	0,54	0,24
Min	bez ponownych hospitalizacji	0,01	1,44	0,71
	ponownie hospitalizowani	0,3	1,44	0,83
Max	bez ponownych hospitalizacji	18,81	9,36	2,93
	ponownie hospitalizowani	4,9	3,84	1,99
Wynik testu statystycznego		U = 3817,5; p = 0,95	U = 3195,5; p = 0,11	U = 3513,5; p = 0,45

TSH - hormon tyreotropowy; FT3 - wolna trójjodotyronina; FT4 - wolna tyroksyna; M - średnia; Me - mediana; SD – odchylenie standardowe; Min - minimum; Max – maksimum

Osoby wymagające powtórnej hospitalizacji miały wyższe stężenia mocznika i kreatyniny we krwi oraz niższy eGFR. W przypadku stężenia kreatyniny różnica była na granicy istotności statystycznej. Wyniki przedstawiono w tabeli 48.

Tabela 48. Statystyki opisowe dotyczące parametrów nerkowych w badanej grupie osób w zależności od potrzeby ponownej hospitalizacji

Zmienna	M		Me		SD		Min		Max		Wynik testu statystycznego
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
kwas moczowy [mg/dl]	5,83	6,04	5,6	5,8	1,59	1,3	2,3	3,9	14,3	10,1	U = 2070; p = 0,35
mocznik [mg/dl]	37,2	43,12	35	39	12,31	18,79	13	22	117	121	<b>U = 2889;</b> <b>p = 0,02</b>
kreatynina [mg/dl]	0,82	0,93	0,79	0,86	0,25	0,41	0,49	0,55	2,89	3,1	<b>U = 3222,5;</b> <b>p = 0,049</b>
eGFR* [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	87	80,2	86,9	84,8	19,97	22,07	21,6	15,5	133,4	113,2	<b>U = 2023;</b> <b>p = 0,022</b>

1 – bez ponownych hospitalizacji; 2 – ponownie hospitalizowani; eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (\* wyliczony wg wzoru MDRD)

Jedyną istotną statystycznie różnicą odnotowaną w wynikach 24-godzinnego pomiaru ciśnienia tętniczego w trakcie hospitalizacji były niższe wartości średniego ciśnienia rozkurczowego w ciągu doby u osób wymagających ponownej hospitalizacji. Pozostałe wartości nie różniły się istotnie statystycznie. Wyniki zaprezentowano w tabeli 49.

Tabela 49. Statystyki opisowe dotyczące wyników pomiarów wykonanych w czasie 24-godzinnej rejestracji ciśnienia tętniczego za pomocą holtera w badanej grupie osób w zależności od potrzeby ponownej hospitalizacji

Zmienna	M		Me		SD		Min		Max		Wynik testu statystycznego
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
średnie ciśnienie skurczowe - dzień [mmHg]	129,29	132,75	128,65	128	10,84	12,99	102,6	102	155	155,8	U = 3258,5; p = 0,21
średnie ciśnienie rozkurczowe - dzień [mmHg]	76,30	73,67	76	71,5	9,15	10,99	41	52,4	98	103,2	U = 3001; p = 0,056
średnie ciśnienie skurczowe - noc [mmHg]	121,25	125,98	120,15	126	14,99	12,59	86,8	99	168	164	U = 2901; p = 0,07
średnie ciśnienie rozkurczowe - noc [mmHg]	68,20	66,61	68	65	8,33	8,8	45,8	48	90	85,8	U = 3087,5; p = 0,22

średnie ciśnienie skurczowe - doba [mmHg]	127,22	128,86	128,8	124,7	11,34	13,95	103	101,4	156	156	U = 1129; p = 0,94
średnie ciśnienie rozkurczowe - doba [mmHg]	73,25	69,28	73,2	67,5	8,47	10,46	52	51,1	93	96,2	<b>U = 822;</b> <b>p = 0,04</b>
minimalne ciśnienie skurczowe - dzień [mmHg]	104,45	100,77	105	101	10,86	16,31	81	63	121	123	U = 288,5; p = 0,6
minimalne ciśnienie rozkurczowe - dzień [mmHg]	57,88	52,92	57	50	8,99	9,28	41	40	79	69	U = 216,5; p = 0,8
maksymalne ciśnienie skurczowe - dzień [mmHg]	151,49	154,85	150	150	15,35	18,72	117	126	189	194	U = 299,5; p = 0,74
maksymalne ciśnienie rozkurczowe - dzień [mmHg]	94,1	92,85	93	89	11,3	11,62	71	79	115	113	U = 287; p = 0,59
minimalne ciśnienie skurczowe - noc [mmHg]	101,29	104,31	99	104	15,12	8,71	69	90	135	117	U = 260; p = 0,31
minimalne ciśnienie rozkurczowe - noc [mmHg]	54,78	53,15	53	52	9,54	8,35	40	40	79	66	U = 295,5; p = 0,69
maksymalne ciśnienie skurczowe - noc [mmHg]	139,24	143,15	142	146	15,16	15,81	109	123	173	167	U = 269; p = 0,39
maksymalne ciśnienie rozkurczowe	83,29	78,54	82	80	11,86	12,73	59	58	119	97	U = 259; p = 0,31



- noc [mmHg]											
-----------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

1 – bez ponownych hospitalizacji; 2 – ponownie hospitalizowani; M - średnia; Me - mediana; SD - odchylenie standardowe; Min - minimum; Max – maksimum

Grupa osób wymagających ponownej hospitalizacji różniła się od grupy niehospitalizowanych powtórnie statystycznie istotnie wyższymi wartościami następujących parametrów ocenianych w badaniu echokardiograficznym: A, LAV, LAVI, IVS, E/E'. Dane zebrano w tabeli 50.

Tabela 50. Statystyki opisowe dotyczące wyników badania echokardiograficznego w badanej grupie osób w zależności od potrzeby ponownej hospitalizacji

Zmienna	M		Me		SD		Min		Max		Wynik testu statystycznego
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
E [cm/s]	75,37	84,82	75	84	17,6	27,9	36	44	131	187	U = 2012; p = 0,07
A [cm/s]	78,15	88,75	77	90	19,85	18,87	30	53	160	121	<b>U = 1575,5;</b> <b>p = 0,005</b>
E/A	1,02	0,99	0,95	0,94	0,35	0,33	0,45	0,5	2,56	1,71	U = 1912; p = 0,8
GLS [%]	- 18,73	- 19,39	-19,3	-19,4	2,97	3,16	-9,9	-13,3	-23,7	-24,7	U = 254,5; p = 0,77
wymiar LA [mm]	40,43	42,03	38	40	15,93	7,94	24	30	229	61	U = 2818; p = 0,07
LAV [ml]	69,25	82,21	62,5	70	31,63	42,3	25	18	263,5	220	<b>U = 2628,5;</b> <b>p = 0,04</b>
LAVI [ml/m <sup>2</sup> ]	38,11	46,65	34	39	16,39	22,56	19,43	10	153,2	113,3	<b>U = 1781;</b> <b>p = 0,01</b>
IVS [mm]	10,05	10,76	10	11	1,58	1,81	6	8	16	16	<b>U = 2685;</b> <b>p = 0,03</b>
LVPWd [mm]	9,55	9,98	10	10	1,69	1,67	5	7	16	13	U = 3147; p = 0,16
LVMI [g/m <sup>2</sup> ]	91,23	95,35	89	87	24,05	35,09	39	50	142	216	U = 1415; p = 0,96
E/E' średnie	8,83	10,6	8,2	10,7	3,19	4,82	0,6	0,5	22,3	23,4	<b>U = 968,5;</b> <b>p = 0,03</b>

1 – bez ponownych hospitalizacji; 2 – ponownie hospitalizowani; M - średnia; Me - mediana; SD - odchylenie standardowe; Min - minimum; Max – maksimum; E — prędkość maksymalna wczesnego napływu mitralnego; A — prędkość maksymalna w czasie skurczu przedsionka; E/A - stosunek prędkości wczesnego napływu mitralnego i napływu mitralnego w czasie skurczu przedsionka; GLS – globalne odkształcenie podłużne; LA – lewy przedsionek; LAV – objętość lewego przedsionka; LAVI – indeks objętości lewego przedsionka; IVS – przegroda międzykomorowa; LVPWd - końcowo-rozkurczowy wymiar ściany dolno-bocznej; LVMI - indeks masy lewej komory; E/E' – stosunek prędkości napływu mitralnego i prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu

Na podstawie przeprowadzonych porównań wytypowano parametry do logistycznej analizy regresji. Wyniki analizy w odniesieniu do poszczególnych zmiennych zebrano w tabeli 51.

Tabela 51. Wyniki logistycznej analizy regresji w odniesieniu do poszczególnych zmiennych

Zmienna	Ponowna hospitalizacja 95% CI	Iloraz szans (OR)	p
Mocznik [mg/dl]	1 - 1,05	1,03	<b>0,02</b>
Kreatynina w surowicy [mg/dl]	1,01 - 7,94	2,84	<b>0,046</b>
LAV [ml]	1 - 1,02	1	<b>0,04</b>
LAVI [ml/m <sup>2</sup> ]	1 - 1,04	1,02	<b>0,02</b>
IVS [mm]	1,05 - 1,61	1,3	<b>0,02</b>
E/E' średnie	1 - 1,28	1,14	<b>0,03</b>
Średnie ciśnienie rozkurczowe - dość [mmHg]	0,9 - 1,1	0,97	0,06
Ciśnienie niższe niż 120/70 mmHg	1,1 - 4,3	2,17	<b>0,03</b>
Wiek	1,28 - 14,72	4,35	<b>0,02</b>

LAV – objętość lewego przedsionka; LAVI – indeks objętości lewego przedsionka; IVS - przegroda międzykomorowa; E/E' – stosunek prędkości napływu mitralnego i prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu

Przy uwzględnieniu w analizie wszystkich powyższych, istotnych statystycznie, czynników razem, tylko jedynie jeden z nich staje się istotny statystycznie, tj. IVS (95% CI 1,06 - 2,44; OR 1,61; p = 0,03).

Natomiast, gdy w analizie zostaną uwzględnione trzy czynniki o największym wpływie na częstość hospitalizacji, rozkład przedstawia się następująco:

- wiek (95% CI 1,09 - 12,79; OR 3,73; p = 0,04),

- ciśnienie niższe niż 120/70 mmHg (95% CI 1,09 - 4,44; OR 2,2; p = 0,03).

Przeanalizowano czy grupy różniły się między sobą w zakresie zaleconych przy wypisie leków. W odniesieniu do podstawowych grup leków hipotensyjnych nie odnotowano statystycznie istotnych różnic. Osoby powtórnie hospitalizowane znacząco częściej przyjmowały leki przeciwplatekcyjne/przeciwzakrzepowe. Dane dotyczące farmakoterapii zaprezentowano w tabeli 52.

Tabela 52. Grupy leków zalecane przy wypisie w badanej grupie osób w zależności od potrzeby ponownej hospitalizacji

Grupa leków zaleconych przy wypisie	Bez hospitalizacji		Ponowna hospitalizacja		Wynik testu statystycznego
	n	%	n	%	
Beta-adrenolityki	104	73,2	19	82,6	$\chi^2(1) = 0,5$ ; $p = 0,24$
Inhibitory konwertazy angiotensyny	71	50	14	60,9	$\chi^2(1) = 0,94$ ; $p = 0,17$
Leki blokujące receptor AT1	48	33,8	8	34,8	$\chi^2(1) = 0,01$ ; $p = 0,46$
Diuretyki pętlowe	31	21,8	8	34,8	$\chi^2(1) = 1,84$ ; $p = 0,09$
Diuretyki tiazydowe	16	11,3	1	4,3	$\chi^2(1) = 1,03$ ; $p = 0,16$
Diuretyki tiazydopodobne	39	27,5	6	26,1	$\chi^2(1) = 0,02$ ; $p = 0,44$
Diuretyki oszczędzające potas	25	17,6	2	8,7	$\chi^2(1) = 1,15$ ; $p = 0,14$
Antagoniści wapnia	68	47,9	15	65,2	$\chi^2(1) = 2,38$ ; $p = 0,06$
Alfa-adrenolityki	15	10,6	2	8,7	$\chi^2(1) = 0,075$ ; $p = 0,39$
Przeciwplatekcyjne/ przeciwzakrzepowe	80	56,3	20	87	<b><math>\chi^2(1) = 7,77</math>;</b> <b><math>p = 0,003</math></b>
Statyny	83	58,5	16	69,6	$\chi^2(1) = 1,02$ ; $p = 0,16$
Inne leki hipolipemizujące	7	4,9	2	8,7	$\chi^2(1) = 0,54$ ; $p = 0,23$

Analizowane grupy nie różniły się istotnie statystycznie w odniesieniu do częstości stosowania preparatów złożonych [35 (24,6%) vs. 7 (30,4%);  $\chi^2(1) = 0,35$ ;  $p = 0,28$ ].

Przeanalizowano również różnice w częstości występowania chorób współistniejących. U osób powtórnie hospitalizowanych znacząco częściej notowano przewlekły zespół wieńcowy oraz przerost lewej komory serca. Dane dotyczące wywiadu chorobowego przedstawiono w tabeli 53.

Tabela 53. Dane dotyczące wywiadu chorobowego w badanej grupie osób w zależności od potrzeby ponownej hospitalizacji

Wywiad chorobowy	Ponownie hospitalizowani		Bez ponownych hospitalizacji		Wynik testu statystycznego
	n	%	n	%	
Przewlekły zespół wieńcowy	24	55,8	47	25,1	$\chi^2(1) = 15,42$ ; <b>p &lt; 0,0001</b>
Przeżyty zawał mięśnia sercowego	5	11,6	14	7,5	$\chi^2(1) = 0,79$ ; p = 0,37
Przezskórne interwencje wieńcowe	4	9,3	11	5,9	$\chi^2(1) = 0,67$ ; p = 0,41
Stan po pomostowaniu aortalno-wieńcowym	2	4,6	4	2,1	$\chi^2(1) = 0,87$ ; p = 0,35
Przerost lewej komory serca	17	39,5	43	23	$\chi^2(1) = 4,96$ ; <b>p = 0,03</b>
Niewydolność serca	12	27,9	41	21,9	$\chi^2(1) = 0,7$ ; p = 0,4
Arytmia komorowa	15	34,9	45	24,1	$\chi^2(1) = 2,12$ ; p = 0,14
Skurcze dodatkowe nadkomorowe	13	30,2	64	34,2	$\chi^2(1) = 0,25$ ; p = 0,62
Migotanie przedsionków / trzepotanie przedsionków napadowe	9	20,9	20	10,7	$\chi^2(1) = 3,32$ ; p = 0,07
Migotanie przedsionków / trzepotanie przedsionków przetrwałe i utrwalone	3	7	7	3,7	$\chi^2(1) = 0,88$ ; p = 0,35
Stan po wszczepieniu stymulatora serca	1	2,3	2	1,1	$\chi^2(1) = 0,43$ ; p = 0,51

Stan po wszczepieniu kardiowertera – defibrylatora	0	0	1	0,5	$\chi^2(1) = 0,23; p = 0,63$
Choroba naczyń obwodowych	17	39,5	46	24,6	$\chi^2(1) = 3,92; p = 0,05$
Stan po udarze/przemijającym ataku niedokrwiennym	3	7	12	6,4	$\chi^2(1) = 0,02; p = 0,89$
Zaburzenia lipidowe	24	55,8	108	57,8	$\chi^2(1) = 0,05; p = 0,82$
Cukrzyca typu 2	10	23,2	35	18,7	$\chi^2(1) = 0,46; p = 0,5$
Przewlekła choroba nerek	5	11,6	8	4,3	$\chi^2(1) = 3,54; p = 0,06$

### **6.8. Różnice między grupami, u których wartości ciśnienia tętniczego utrzymują się poniżej i powyżej 120/70 mmHg w pomiarach domowych i gabinetowych**

Nie należy obniżać SBP < 120 mmHg z powodu zaburzenia równowagi między korzyściami a zagrożeniem związanym z niskim SBP, które stanowi istotny problem przy tak niskich wartościach [5].

Przeprowadzono analizę czy grupa osób, u których ciśnienie tętnicze utrzymuje się poniżej 120/70 mmHg różni się statystycznie istotnie od grupy odnotowujące ciśnienie tętnicze powyżej 120/70 mmHg.

Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie wieku ( $U = 4948,5; p = 0,19$ ) i BMI ( $U = 4648,5; p = 0,08$ ). Pomiędzy grupami nie było istotnych statystycznie różnic w wartościach ciśnienia tętniczego oraz częstości rytmu serca przy przyjęciu na oddział szpitalny. Brak również różnic w wartościach ciśnienia tętniczego notowanych w trakcie hospitalizacji w czasie 24-godzinnego rejestrowania z użyciem holtera ABMP. Badane grupy nie różniły się istotnie obserwowanymi stężeniami cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i trójglicerydów, a także wynikami parametrów oceniających pracę nerek.

Istotne statystycznie różnice odnotowano w odniesieniu do wyników morfologii krwi w zakresie wyższych średnich objętości krwinek czerwonych oraz mniejszych ilości neutrofilii i monocytów w grupie, w której ciśnienie tętnicze utrzymywało się poniżej 120/70 mmHg.

U osób z ciśnieniem tętniczym niższym niż 120/70 mmHg zaobserwowano istotnie wyższe stężenia hormonu tyreotropowego. Stężenia pozostałych hormonów tarczycy nie różniły się znacząco.

W wynikach badania echokardiograficznego jedyną istotną różnicą pomiędzy grupami było wyższe średnie E/E' u osób z niższym ciśnieniem tętniczym.

Wyniki parametrów różniących się statystycznie istotnie pomiędzy analizowanymi grupami zostały zebrane w tabeli 54.

Tabela 54. Statystyki opisowe dotyczące wyników parametrów różniących się istotnie w badanej grupie osób w zależności od utrzymywania ciśnienia tętniczego poniżej 120/70 mmHg

Zmienna	M		Me		SD		Min		Max		Wynik testu statystycznego
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
MCV [fl]	86,99	88,3	86,8	88,35	4,17	4,13	72,4	80,8	98,1	104,9	<b>U = 4546,5;</b> <b>p = 0,04</b>
neutrofile [10 <sup>3</sup> /ul]	3,82	3,25	3,47	3,03	1,76	1,04	1,44	1,11	14,33	6,47	<b>U = 4383;</b> <b>p = 0,02</b>
monocyty [10 <sup>3</sup> /ul]	0,64	0,57	0,61	0,55	0,19	0,16	0,33	0,28	1,25	1,07	<b>U = 4300,5;</b> <b>p = 0,01</b>
TSH [uIU/ml]	1,73	2,47	1,48	1,83	1,2	2,63	0,01	0,15	7,82	18,81	<b>U = 4212;</b> <b>p = 0,02</b>
E/E' średnie	8,66	10,1	8,2	10	3,59	3,29	0,5	4,66	23,4	18,9	<b>U = 1544,5;</b> <b>p = 0,01</b>

1 - ciśnienie tętnicze wyższe niż 120/70 mmHg; 2 – ciśnienie tętnicze niższe niż 120/70 mmHg; M - średnia; Me - mediana; SD – odchylenie standardowe; Min - minimum; Max – maksimum; MCV – średnia objętość krwinki czerwonej; TSH - hormon tyreotropowy; E/E' – stosunek prędkości napływu mitralnego i prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu

Na podstawie przeprowadzonych porównań wytypowano parametry do logistycznej analizy regresji. Wyniki analizy w odniesieniu do poszczególnych zmiennych zebrano w tabeli 55.

Tabela 55. Wyniki logistycznej analizy regresji w odniesieniu do poszczególnych zmiennych

Zmienna	Wartości ciśnienia w pomiarach domowych są niższe niż 120/70 mmHg 95% CI	Iloraz szans (OR)	p
Neutrofile [10 <sup>3</sup> /ul]	0,58 - 0,94	0,74	<b>0,01</b>
Monocyty [10 <sup>3</sup> /ul]	0,02 - 0,66	0,11	<b>0,01</b>

TSH [uIU/ml]	1,06 - 1,58	1,29	<b>0,01</b>
E/E' średnie	1,01 - 1,24	1,12	<b>0,03</b>

TSH - hormon tyreotropowy; E/E' – stosunek prędkości napływu mitralnego i prędkości pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu

Przy uwzględnieniu w analizie poszczególnych czynników razem, trzy z nich dalej pozostają istotne statystycznie:

- wyższe E/E' średnie (95% CI 1,03 - 1,29; OR 1,15; p = 0,01),
- wyższe stężenie TSH (95% CI 1 - 1,72; OR 1,32; p = 0,04),
- niższe ilości monocytów (95% CI 0,002 - 0,87; OR 0,05; p = 0,04).

Sprawdzono także czy grupy różniły się między sobą w zakresie zaleconych przy wypisie leków. Do analizy wykorzystano dane o farmakoterapii prowadzonej u 165 pacjentów, którzy zadeklarowali w ankiecie, iż nadal przyjmują leki zalecone przy wypisie. W odniesieniu do podstawowych grup leków hipotensyjnych statystycznie istotną różnicę odnotowano jedynie w częstości stosowania beta-adrenolityków (częściej stosowane w grupie utrzymującej ciśnienie tętnicze poniżej 120/70 mmHg). Ponadto w grupie z wyższym ciśnieniem częściej przyjmowane były alfa-adrenolityki, choć należy zaznaczyć, że ich stosowanie wynikało z występowania przerostu gruczołu krokowego. Osoby z niższym ciśnieniem tętniczym znacząco częściej przyjmowały leki przeciwpłytkowe/przeciwwkrzepowe oraz statyny. Dane dotyczące farmakoterapii zaprezentowano w tabeli 56.

Tabela 56. Grupy leków zalecane przy wypisie w badanej grupie osób w zależności od utrzymywania ciśnienia tętniczego poniżej 120/70 mmHg

Grupa leków zaleconych przy wypisie	Wartości ciśnienia tętniczego				Wynik testu statystycznego
	>120/70 mmHg		<120/70 mmHg		
	n	%	n	%	
Beta-adrenolityki	85	70,2	38	86,4	$\chi^2(1) = 4,42; p = 0,02$
Inhibitory konwertazy angiotensyny	66	54,5	19	43,2	$\chi^2(1) = 1,67; p = 0,1$

Leki blokujące receptor AT1	39	32,2	17	38,6	$\chi^2(1) = 0,59; p = 0,22$
Diuretyki pętlowe	28	23,1	11	25	$\chi^2(1) = 0,06; p = 0,4$
Diuretyki tiazydowe	14	11,6	3	6,8	$\chi^2(1) = 0,79; p = 0,19$
Diuretyki tiazydopodobne	35	28,9	10	22,7	$\chi^2(1) = 0,63; p = 0,21$
Diuretyki oszczędzające potas	19	15,7	8	18,2	$\chi^2(1) = 0,15; p = 0,35$
Antagoniści wapnia	65	53,7	18	40,9	$\chi^2(1) = 2,12; p = 0,07$
Alfa-adrenolityki	16	13,2	1	2,3	<b><math>\chi^2(1) = 4,19; p = 0,02</math></b>
Przeciwpłytkowe/ przeciwwzakrzepowe	68	56,2	32	72,7	<b><math>\chi^2(1) = 3,69; p = 0,03</math></b>
Statyny	68	56,2	31	70,5	<b><math>\chi^2(1) = 2,73; p = 0,049</math></b>
Inne leki hipolipemizujące	8	6,6	1	2,3	$\chi^2(1) = 1,18; p = 0,14$

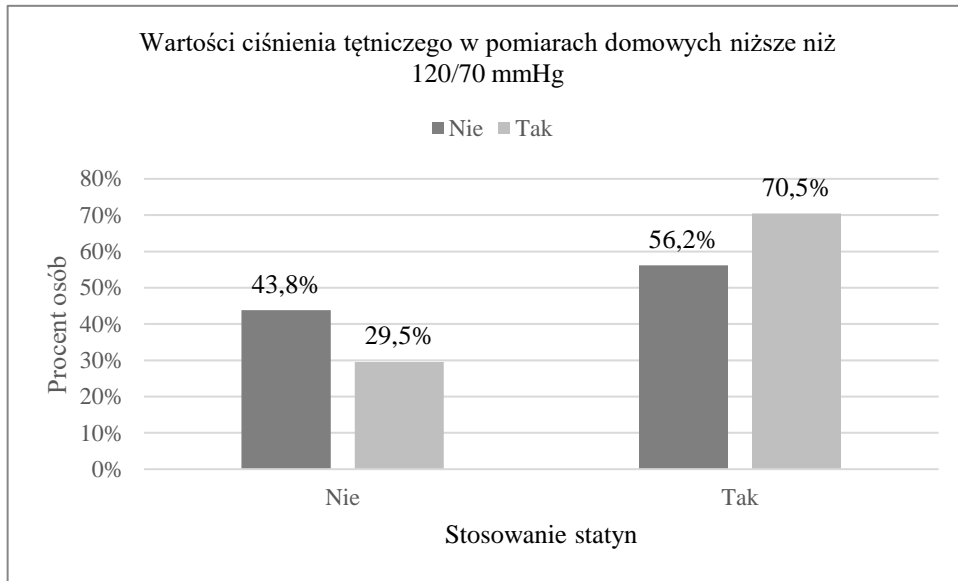
Na wykresie 4 zobrazowano różnice w podgrupach w odniesieniu do stosowania leków przeciwpłytkowych/przeciwwzakrzepowych, a na wykresie 5 w odniesieniu do statyn.

Wykres 4. Stosowanie leków przeciwpłytkowych/przeciwwzakrzepowych w badanej grupie osób w zależności od utrzymywania ciśnienia tętniczego poniżej 120/70 mmHg



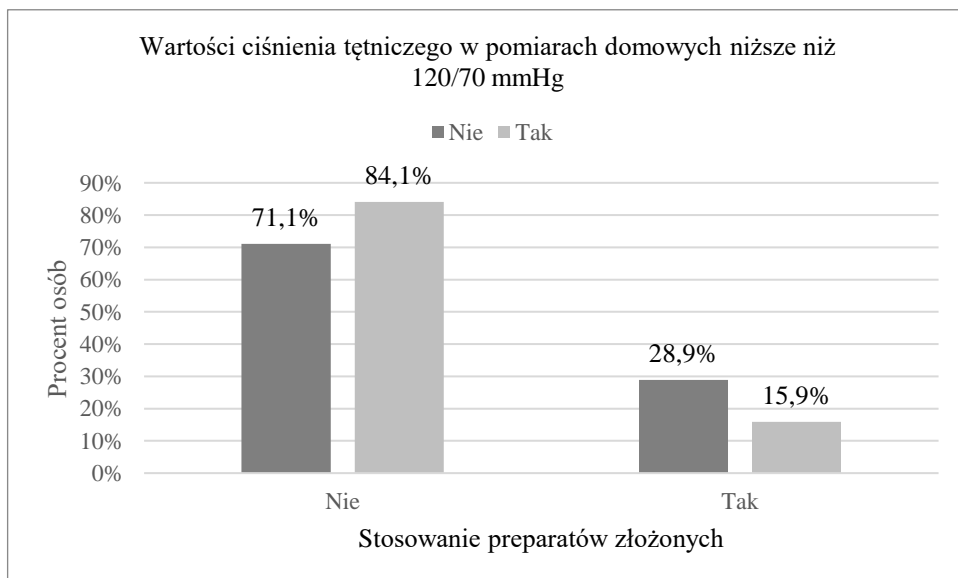


Wykres 5. Stosowanie statyn w badanej grupie osób w zależności od utrzymywania ciśnienia tętniczego poniżej 120/70 mmHg



Analizowane grupy różniły się istotnie między sobą w zakresie częstości stosowania preparatów złożonych. Preparaty złożone były stosowane częściej w grupie, która uzyskiwała w pomiarach domowych wartości ciśnienia tętniczego przekraczające 120/70 mmHg [35 (28,9%) vs. 7 (15,9%);  $\chi^2(1) = 2,88$ ;  $p = 0,04$ ]. Różnice zobrazowano na wykresie 6.

Wykres 6. Stosowanie preparatów złożonych w badanej grupie osób w zależności od utrzymywania ciśnienia tętniczego poniżej 120/70 mmHg



Przeanalizowano także różnice w częstości występowania chorób współistniejących. U osób, które uzyskiwały w pomiarach kontrolnych w ciągu roku wartości ciśnienia tętniczego poniżej 120/70 mmHg znacząco częściej notowano przewlekły zespół

wieńcowy oraz napadowe migotanie/trzepotanie przedsionków. Dane dotyczące wywiadu chorobowego przedstawiono w tabeli 57.

Tabela 57. Dane dotyczące wywiadu chorobowego w badanej grupie osób w zależności od utrzymywania ciśnienia tętniczego poniżej 120/70 mmHg

Wywiad chorobowy	<120/70 mmHg		>120/70 mmHg		Wynik testu statystycznego
	n	%	n	%	
Przewlekły zespół wieńcowy	29	42	42	26,1	$\chi^2(1) = 5,75; p = 0,02$
Przeżyty zawał mięśnia sercowego	9	13	10	6,2	$\chi^2(1) = 2,97; p = 0,08$
Przezskórne interwencje wieńcowe	6	8,7	9	5,6	$\chi^2(1) = 0,76; p = 0,38$
Stan po pomostowaniu aortalno-wieńcowym	3	4,3	3	1,9	$\chi^2(1) = 1,17; p = 0,28$
Przerost lewej komory serca	16	23,2	44	27,3	$\chi^2(1) = 0,43; p = 0,51$
Niewydolność serca	16	23,2	37	23	$\chi^2(1) = 0,001; p = 0,97$
Arytmia komorowa	16	23,2	44	27,3	$\chi^2(1) = 0,43; p = 0,51$
Skurcze dodatkowe nadkomorowe	25	36,2	52	32,3	$\chi^2(1) = 0,34; p = 0,56$
Migotanie przedsionków / trzepotanie przedsionków napadowe	14	20,3	15	9,3	$\chi^2(1) = 5,28; p = 0,02$
Migotanie przedsionków / trzepotanie przedsionków przetrwałe i utrwalone	2	2,9	8	5	$\chi^2(1) = 0,5; p = 0,48$
Stan po wszczepieniu stymulatora serca	1	1,4	2	1,2	$\chi^2(1) = 0,02; p = 0,9$

Stan po wszczepieniu kardiowertera – defibrylatora	1	1,4	0	0	$\chi^2(1) = 2,34; p = 0,12$
Choroba naczyń obwodowych	20	29	43	26,7	$\chi^2(1) = 0,13; p = 0,72$
Stan po udarze/przemijającym ataku niedokrwiennym	3	4,3	12	7,4	$\chi^2(1) = 0,76; p = 0,38$
Zaburzenia lipidowe	40	58	92	57,1	$\chi^2(1) = 0,01; p = 0,91$
Cukrzyca typu 2	15	21,7	30	18,6	$\chi^2(1) = 0,3; p = 0,59$
Przewlekła choroba nerek	4	5,8	9	5,6	$\chi^2(1) = 0,004; p = 0,95$

### **6.9. Różnice między grupami, u których wartości skurczowego ciśnienia tętniczego utrzymują się w zakresie 120-140 mmHg i powyżej 140 mmHg w pomiarach domowych i gabinetowych**

Dowody wskazują, że obniżenie SBP < 140 mmHg jest korzystne dla wszystkich pacjentów, w tym osób starszych. [5]

Ponieważ wyniki ankiet wskazują, że nie u wszystkich osób ciśnienie tętnicze utrzymuje się poniżej 120/70 mmHg, przeprowadzono kolejną analizę na podgrupie osób, u których ciśnienie tętnicze było wyższe niż 120/70 mmHg. Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie wieku ( $U = 2106, p = 0,56$ ) ani BMI ( $U = 2061, p = 0,58$ ) pomiędzy pacjentami, u których ciśnienie tętnicze w obserwacji rocznej utrzymywało się poniżej 140/90 mmHg, a tymi, u których przekraczało wartości 140/90 mmHg.

Nie stwierdzono również żadnych istotnych statystycznie różnic, między analizowanymi podgrupami, w wynikach morfologii krwi, stężeniach TSH i FT3, parametrach charakteryzujących pracę nerek oraz w wynikach badania echokardiograficznego.

Statystycznie istotną różnicę zaobserwowano w zakresie ciśnienia rozkurczowego przy przyjęciu na oddział. Było one znacząco niższe w grupie osób, u których ciśnienie tętnicze utrzymywało się poniżej 140/90 mmHg.

U pacjentów z wartościami ciśnienia tętniczego w trakcie farmakoterapii powyżej 140/90 mmHg zaobserwowano istotnie wyższe stężenia cholesterolu całkowitego i LDL oraz niższe wolnej tyroksyny.

Osoby, u których ciśnienie tętnicze utrzymywało się poniżej 140/90 mmHg w obserwacji rocznej, w 24-godzinnym holterze ciśnienia tętniczego w trakcie hospitalizacji, w czasie której modyfikowano leczenie farmakologiczne, znacząco częściej miały niższe wartości

średniego ciśnienia skurczowego w ciągu dnia, nocy oraz doby. Pozostałe wartości nie różniły się istotnie statystycznie.

Wyniki parametrów różniących się statystycznie istotnie pomiędzy analizowanymi grupami zostały zebrane w tabeli 58.

Tabela 58. Statystyki opisowe dotyczące wyników parametrów różniących się istotnie w podgrupach z ciśnieniami poniżej i powyżej 140/90 mmHg

Zmienna	M		Me		SD		Min		Max		Wynik testu statystycznego
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
ciśnienie rozkurczowe [mm Hg] przy przyjęciu na oddział	87,29	81,37	83	80	15,63	12,36	65	45	140	130	<b>U = 1703; p = 0,049</b>
cholesterol całkowity [mg/dl]	185,09	171,13	187	171	40,03	38,16	110	83	284	281	<b>U = 1687; p = 0,04</b>
LDL [mg/dl]	112,03	100,26	112	98	33,84	30,39	39	30	178	175	<b>U = 1629; p = 0,04</b>
FT4 [ng/dl]	1,18	1,32	1,17	1,28	0,18	0,3	0,71	0,79	1,44	2,93	<b>U = 1406,5; p = 0,01</b>
średnie ciśnienie skurczowe - dzień [mmHg] w holterze ABPM	135,81	128,52	137	127,1	11,27	10,56	111	102	152	155,7	<b>U = 1299,5; p = 0,0006</b>
średnie ciśnienie skurczowe - noc [mmHg] w holterze ABPM	128,11	119,58	124	119	16,46	11,52	104,5	86,8	168	157	<b>U = 1524; p = 0,02</b>
średnie ciśnienie skurczowe - doba [mmHg] w holterze ABPM	133,39	124,67	131	125,3	11,99	11,11	111,2	101,4	156	151	<b>U = 396; p = 0,01</b>

1 - ciśnienie tętnicze wyższe niż 140/90 mmHg; 2 – ciśnienie tętnicze niższe niż 140/90 mmHg; LDL - lipoproteina o małej gęstości; FT4 - wolna tyroksyna; ABPM - ambulatoryjny całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego

Na podstawie analizy jednoczynnikowej wytypowano parametry do logistycznej analizy regresji. Wyniki analizy wieloczynnikowej zebrano w tabeli 59.

Tabela 59. Wyniki logistycznej analizy regresji

Zmienna	Wartości ciśnienia w pomiarach domowych są niższe niż 140/90 mmHg 95% CI	Iloraz szans (OR)	p
LDL [mg/dl]	0,98 - 1	0,99	0,049
FT4 [ng/dl]	2,47-212,58	22,92	0,006

LDL – lipoproteina o małej gęstości; FT4 - wolna tyroksyna

Spośród wytypowanych parametrów jedynie FT4 był wyraźnie istotny statystycznie, natomiast LDL był na granicy statystycznej istotności. Niższe stężenia wolnej tyroksyny oraz wyższe stężenia LDL wiązały się z uzyskiwaniem w trakcie farmakoterapii wartości ciśnienia tętniczego powyżej 140/90 mmHg.

Sprawdzono czy grupy różniły się w zakresie zaleconych przy wypisie leków. W analizie uwzględniono dane dotyczące farmakoterapii prowadzonej u 121 osób, które nadal stosują leki zalecone przy wypisie, a wartości ich ciśnienia tętniczego przekraczają 120/70 mmHg. W odniesieniu do podstawowych grup leków hipotensyjnych statystycznie istotną różnicę odnotowano w częstości stosowania antagonistów angiotensyny II, diuretyków tiazydowych i antagonistów kanałów wapniowych (wszystkie te grupy leków były rzadziej stosowane w grupie utrzymującej ciśnienie tętnicze poniżej 140/90 mmHg). Dane dotyczące farmakoterapii zaprezentowano w tabeli 60.

Tabela 60. Grupy leków zalecane przy wypisie w podgrupach z ciśnieniami poniżej i powyżej 140/90 mmHg

Grupa leków zaleconych przy wypisie	>140/90		<140/90		Wynik testu statystycznego
	n	%	n	%	
Beta-adrenolityki	19	73,1	66	69,5	$\chi^2(1) = 0,13; p = 0,36$
Inhibitory konwertazy angiotensyny	12	46,1	54	56,8	$\chi^2(1) = 0,94; p = 0,17$

Leki blokujące receptor AT1	13	50,0	26	27,4	$\chi^2(1) = 4,79; p = 0,01$
Diuretyki pętlowe	4	15,4	24	25,3	$\chi^2(1) = 1,12; p = 0,15$
Diuretyki tiazydowe	6	23,1	8	8,4	$\chi^2(1) = 4,29; p = 0,02$
Diuretyki tiazydopodobne	10	38,5	25	26,3	$\chi^2(1) = 1,47; p = 0,11$
Diuretyki oszczędzające potas	4	15,4	15	15,8	$\chi^2(1) = 0,003; p = 0,48$
Antagoniści wapnia	19	73,1	46	48,4	$\chi^2(1) = 4,99; p = 0,01$
Alfa-adrenolityki	5	19,2	11	11,6	$\chi^2(1) = 1,04; p = 0,15$
Przeciwplatekcyjne/ przeciwzakrzepowe	16	61,5	52	54,7	$\chi^2(1) = 0,38; p = 0,27$
Statyny	16	61,5	52	54,7	$\chi^2(1) = 0,38; p = 0,27$
Inne leki hipolipemizujące	3	11,5	5	5,3	$\chi^2(1) = 1,3; p = 0,13$

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości stosowania preparatów złożonych w poszczególnych grupach [9 (34,6%) vs. 26 (27,4%);  $\chi^2(1) = 0,52; p = 0,23$ ].

## 7. Dyskusja

### 7.1. Charakterystyka grupy badanej

Do prowadzonego w ramach doktoratu badania obserwacyjnego włączono 299 pacjentów (206 kobiet i 93 mężczyzn), u których rozpoznano nadciśnienie tętnicze pierwotne. Większość badanych posiadała wskaźnik BMI powyżej 25. Jest to zgodne z obserwacjami wskazującymi na wpływ nadwagi i otyłości na rozwój nadciśnienia tętniczego. Wśród potencjalnych mechanizmów odpowiedzialnych za nadciśnienie tętnicze u osób z nadmierną masą ciała można wymienić aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron, zwiększenie aktywności układu współczulnego oraz fizyczną kompresję nerek. [75] Meta-analiza wyników 25 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzona przez Neter i wsp. udowadnia, że każdy stracony kilogram powoduje spadek ciśnienia skurczowego i rozkurczowego o ok. 1 mmHg. Wnioski autorów

wskazują na szczególną korzyść z redukcji nadmiernej masy ciała u pacjentów stosujących leki hipotensyjne. [76] Natomiast dane dotyczące wpływu BMI powyżej 25 na zwiększenie ogólnej śmiertelności oraz ryzyka śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych są niejednoznaczne. Piepoli i wsp. w wytycznych dotyczących zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym w praktyce klinicznej wskazują, że zarówno nadwaga jak i otyłość wpływają na wzrost śmiertelności. [77] Z kolei metaanaliza wykonana przez Flegal i wsp. dostarcza dowodów na większą śmiertelność w przypadku osób z otyłością 2 i 3 stopnia, ale niższą u osób z nadwagą. [78] Należy przy tym zaznaczyć, że wyniki analizy danych 221934 osób bez stwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej wskazują, że BMI, zarówno oceniany pojedynczo jak i w połączeniu z obwodem talii czy stosunkiem obwodu talii do bioder, nie ma znaczącego wpływu na lepsze prognozowanie wspomnianych chorób oparte na dodatkowych informacjach o ciśnieniu tętniczym, stężeniach cholesterolu czy zdiagnozowanej cukrzycy. [79] Jednocześnie obserwacje w badaniu Paduszyńskiej i wsp. dowodzą, że odpowiednio dobrana farmakoterapia nadciśnienia umożliwia kontrolę ciśnienia skurczowego i rozkurczowego niezależnie od wartości BMI. [80]

W obecnym badaniu stwierdzono, że u części pacjentów poza nadciśnieniem tętniczym występowały również inne choroby. W literaturze dostępne są dane potwierdzające powiązanie nadciśnienia tętniczego z takimi jednostkami chorobowymi jak niewydolność serca, niewydolność nerek, choroba wieńcowa czy udar. [81-84]. U ponad 75% badanych osób wskaźnik BMI przekraczał 25, u ponad 50% występowała hiperlipidemia, a u około 20% cukrzyca typu 2. Biorąc pod uwagę powyższe, duża część osób biorących udział w naszym badaniu spełniała kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego. [85]

U ponad jednej czwartej badanych obserwowano przerost lewej komory, który jest powiązany z nadciśnieniem tętniczym, a predysponuje do wystąpienia zaburzeń rytmu serca. [86, 87]

Izolowane nadciśnienie skurczowe było częstsze w grupie osób po 65 roku życia, co jest zgodne z obserwowanym w innych badaniach wpływem wieku na ciśnienie tętnicze. [88]. W danych z 24-godzinnej rejestracji ciśnienia tętniczego za pomocą holtera wykonanego po modyfikacji leczenia w trakcie hospitalizacji, zaobserwowano normalizację wartości ciśnienia tętniczego, które poza średnim ciśnieniem skurczowym w ciągu nocy nie przekraczały wartości progowych świadczących o występowaniu nadciśnienia tętniczego. [5, 8] Takie wyniki można w części przypisać wprowadzonej w trakcie hospitalizacji zmianie leczenia, która doprowadziła do lepszej kontroli ciśnienia tętniczego. Różnice między pomiarami klinicznymi a wartościami rejestrowanymi w trakcie 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi mogą wynikać również z wystąpienia tzw. „efektu białego fartucha”. Opublikowane dane wskazują, że zjawisko to występuje częściej u kobiet, osób po 65 roku życia oraz osób otyłych. [89] Biorąc pod uwagę charakterystykę badanej przez nas grupy można uznać, że przynajmniej u części pacjentów zaobserwowane wyższe wartości ciśnienia przy przyjęciu na oddział wynikały z powyższego efektu.

## **7.2. Ocena leczenia nadciśnienia tętniczego w zależności od płci, wieku**

Fakt, że w badanej grupie kobiety były istotnie starsze koresponduje z wynikami dużych badań populacyjnych przeprowadzonych w Polsce na przestrzeni ostatnich 20 lat. [10, 11] Średnie ciśnienie skurczowe rośnie stopniowo wraz z wiekiem u obydwu płci, jednak w przypadku kobiet częstość występowania nadciśnienia tętniczego wzrasta wyraźnie po menopauzie. Jako jeden z czynników przyczyniających się do tego wskazywane są zmiany hormonalne. Menopauza jest także związana m.in. z aktywacją układu renina-angiotensyna, aktywacją współczulnego układu nerwowego oraz wzrostem BMI, otyłością i zmianą w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej. [90-93] Chociaż dane z badań klinicznych potwierdzają brak różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami w odniesieniu do skuteczności leków hipotensyjnych [94], to należy zauważyć, że starsze kobiety są niedostatecznie reprezentowane w grupach biorących udział w takich badaniach. [90] W obecnym badaniu przeanalizowano wpływ płci na uzyskiwane wyniki leczenia. Nie stwierdzono istotnych różnic w tym zakresie.

Przeanalizowano również wpływ wieku. Należy zaznaczyć, że w grupie osób po 65 roku życia częściej notowano choroby współistniejące, co jest zgodne z danymi epidemiologicznymi dotyczącymi rozpowszechnienia chorób sercowo-naczyniowych u osób w wieku podeszłym. [95] Obserwacja ta koresponduje ze stwierdzonym w obecnym badaniu częstszym przyjmowaniem przez osoby starsze leków z grupy beta-adrenolityków, ACE-I, diuretyków pętlowych i oszczędzających potas, przeciwplatektykowych/przeciwwkrzepowych oraz statyn. Dostosowanie farmakoterapii do stanu klinicznego chorego przyczyniło się do braku istotnych różnic w skuteczności leczenia hipotensyjnego ocenianej w ramach follow-up.

## **7.3. Analiza farmakoterapii nadciśnienia tętniczego stosowanej w codziennej praktyce**

W wyniku hospitalizacji, oprócz modyfikacji farmakoterapii nadciśnienia, włączono leczenie przeciwplatekowe/przeciwwkrzepowe i statyny u pacjentów ze wskazaniami. Zgodnie z aktualną wytyczną ESC/ESH zasadność terapii przeciwplatekowej jest ograniczona do wtórnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zalecane są szczególnie niskie dawki kwasu acetylosalicylowego, ze względu na brak wystarczających badań w zakresie stosowania nowszych leków przeciwplatekowych u osób z wysokim ciśnieniem tętniczym. Natomiast u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym rekomendowane jest zastosowanie statyn w szerokiej grupie z ryzykiem sercowo-naczyniowym od umiarkowanego do bardzo wysokiego. Aktualna wytyczna rekomenduje również stosowanie złożonych preparatów hipotensyjnych. [5, 24] Według danych z 2016 r. w Polsce stosowanie złożonych leków nadciśnieniowych notowano tylko u 12% pacjentów. [96] W przypadku badanej przez nas populacji odsetek ten był wyższy, niemniej produkty złożone były przyjmowane jedynie przez około jedną piątą grupy. Nie odnotowano znaczącej zmiany w tym zakresie między okresem przed przyjęciem a zaleceniami przy wypisie z oddziału. Jako przyczynę tej sytuacji można wskazać utrzymujące się ograniczenia w refundacji produktów złożonych do przypadków, w których zastępują one wcześniej prowadzoną terapię



monopreparatami. Niska dostępność ekonomiczna nierefundowanych produktów złożonych ogranicza znacząco ich szersze stosowanie zgodne z aktualnymi zaleceniami, pomimo rosnącej gamy zarejestrowanych kombinacji. W badaniu Paczkowskiej i wsp. przeprowadzonym na grupie 29 osób w wieku 15-31 lat udział poszczególnych grup leków w terapii nadciśnienia był odmienny niż odnotowano w naszym badaniu. Najczęściej stosowaną grupą były inhibitory konwertazy angiotensyny (69%), następnie beta-adrenolityki (59%), antagoniści kanałów wapniowych (28%), diuretyki (17%), alfa-adrenolityki (7%) i sartany (3%). [97] Różnice w rozkładzie mogą wynikać z tego, że badana przez Paczkowską i wsp. grupa była zdecydowanie młodsza i nieobciążona chorobami serca. Również dane z badania NATPOL przytoczone przez Wilimskiego i wsp. potwierdzają, że najczęściej stosowaną grupą leków są ACE-I. W Polsce w 2002 r. w leczeniu nadciśnienia tętniczego 59% chorych przyjmowało ACE-I, 40% beta-adrenolityki, 34% antagonistów kanałów wapniowych, a 24% leki moczopędne. [98] Czarnecka i wsp. w badaniu przeprowadzonym na grupie dorosłych z niedostatecznie kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym również odnotowali, że najczęściej stosowane są inhibitory konwertazy angiotensyny, a następne w kolejności były beta-adrenolityki. Udział poszczególnych grup leków kształtował się następująco: ACE-I 59,7%, beta-adrenolityki 45%, diuretyki 38,7%, antagoniści kanałów wapniowych 33,5%, sartany 13,5%. [99] W badanej przez nas grupie procentowy udział poszczególnych grup leków był wyższy, przy czym najczęściej stosowaną grupą były beta-adrenolityki. Większy udział beta-adrenolityków w porównaniu z przedstawionymi powyżej analizami można tłumaczyć charakterystyką grupy w zakresie występowania chorób współistniejących. W badanej grupie ok. 30% pacjentów miało stwierdzony przewlekły zespół wieńcowy, ok. 25% niewydolność serca, ok. 15% migotanie/trzepotanie przedsionków, a ok. 10% przebyło zawał mięśnia sercowego. Duży udział diuretyków odpowiada z kolei aktualnym zaleceniom ESC/ESH [5] odnoszącym się do prowadzenia leczenia z użyciem kombinacji substancji czynnych z różnych grup. Wpływ na częstość ich stosowania mogła mieć również częstość występowania cukrzycy (prawie 20%) oraz przewlekłej choroby nerek (ponad 5%). Zoptymalizowana farmakoterapia przełożyła się na wyniki ankiet odnoszące się do kontroli ciśnienia tętniczego.

Uzyskane wyniki wskazujące na kontrolę ciśnienia po roku obserwacji (rozumianą jako wartości w pomiarach domowych poniżej 140/90) aż u 84% badanej grupy są zdecydowanie wyższe niż notowane w badaniach populacyjnych. W badaniu populacyjnym NATPOL 2011 właściwa kontrola nadciśnienia tętniczego była na poziomie 23%, a we wcześniejszych badaniach NATPOL PLUS 2002 i WOBASZ I oscylowała wokół 10-15%. [9] Skuteczność leczenia u osób ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym, zgodnie z danymi przytoczonymi przez Woźakowską-Kapłon i wsp., była szacowana na 42%. [100] W przypadku badanej przez mnie grupy nie zostały zaobserwowane statystycznie istotne różnice pomiędzy kobietami i mężczyznami, co również odbiega od spostrzeżeń z wspomnianych wyżej badań, w których istotnie lepszą kontrolę uzyskiwano u kobiet. Należy przy tym podkreślić, że w obecnym badaniu aż 92% ankietowanych deklarowało przyjmowanie leków zawsze zgodnie z zaleceniami, przy czym terapię zaleconą przy wypisie z oddziału kontynuowało

niecałe 72%. Zmiany w leczeniu korespondują z odpowiedziami na pytanie o stabilizację wartości ciśnienia tętniczego (potwierdziło ją 64% ankietowanych). Uzyskane wyniki wskazują na wysoką świadomość w badanej grupie pacjentów bez względu na płeć czy wiek oraz konsultowanie z lekarzem obserwowanych zmian w ciśnieniu tętniczym umożliwiające modyfikację farmakoterapii w razie potrzeby.

#### **7.4. Analiza czynników wpływających na ponowne hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych**

Analizując istotne statystycznie parametry wpływające na powtórny pobyt w szpitalu zwrócono uwagę na korelację między utrzymywaniem ciśnienia tętniczego niższego niż 120/70 mmHg a częstszymi hospitalizacjami. Jak wspomniano wcześniej w badanej grupie u osób z ciśnieniem skurczowym <120 mmHg notowano wyższe E/E'. Parametr ten ma istotne znaczenie dla przewidywania wystąpienia zdarzeń sercowych. W badaniu Sharp i wsp. wzrost jednostkowy E/E' powodował, skorygowany o zmienne towarzyszące, 17% wzrost ryzyka wystąpienia zdarzenia sercowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (HR 1,17; CI 1,05-1,29; p=0,003). [101]

Wśród innych parametrów ocenianych w badaniu echokardiograficznym, które okazały się być istotne dla ponownych hospitalizacji należy wymienić LAV i LAVI. Te parametry opisujące wielkość lewego przedsionka są pozytywnie skorelowane z wartościami E/E' [102], co zaobserwowaliśmy również w naszym badaniu. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym mają zwiększone wartości wskaźników dysfunkcji rozkurczowej lewej komory jak E/E' i LAVI w porównaniu do osób zdrowych. [103] Cacciapuoti i wsp. przeprowadzili badanie, w którym udział wzięło 62 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz 15 zdrowych ochotników. Odnotowali oni istotnie statystycznie wyższe wartości LAVI w grupie osób chorych ( $47 \pm 5$  ml/m<sup>2</sup> vs.  $23 \pm 4$  ml/m<sup>2</sup>). [104] Powiększenie lewego przedsionka jest wczesnym sygnałem rozwijającej się choroby nadciśnieniowej z zajęciem serca i obrazuje nasilenie dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. Zarówno sama objętość lewego przedsionka, jak i zindeksowana do powierzchni ciała, wskazują na ryzyko sercowo-naczyniowe. W badaniu Su i wsp. wzięło udział 341 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym definiowanym jako ciśnienie skurczowe powyżej 140 mmHg i/lub ciśnienie rozkurczowe powyżej 90 mmHg lub stosowanie terapii przeciwnadciśnieniowej. W badanej grupie niewydolność serca z prawidłową frakcją wyrzutową stwierdzono u 82 osób (25,2%). Osoby te miały większy wymiar lewego przedsionka, a powiększenie lewego przedsionka >35 mm notowano w tej grupie znacząco częściej niż u osób bez niewydolności serca (82,9% vs. 49,0%, p<0,0001). Autorzy badania zwrócili uwagę na konieczność zastosowania u pacjentów zagrożonych rozwojem niewydolności serca nie tylko intensywnej farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, ale również wdrożenia leczenia wpływającego na minimalizację pozostałych czynników ryzyka oraz na odwrócenie przebudowy mięśnia sercowego. [105] Uzyskane przez nas wyniki są zgodne z opisanymi w powyższych badaniach. Obie badane grupy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym cechowały się wartościami LAV i LAVI wyższymi niż notowane u osób zdrowych. [106] Dodatkowo grupa wymagająca powtórnej hospitalizacji miała wyższe wartości wspomnianych parametrów, co koresponduje

z danymi dotyczącymi ich wartości prognostycznej w szacowaniu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Potwierdzenia tych obserwacji mogą dostarczyć wyniki planowanego przez Ekström i wsp. badania PREFERS Hypertension, które ma na celu wyjaśnienie mechanizmów odpowiadających za progresję nadciśnienia tętniczego w kierunku choroby nadciśnieniowej z zajęciem serca i niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową. [107]

Znaczenie dla konieczności powtórnej hospitalizacji miała w badanej przez nas grupie grubość przegrody międzykomorowej. We wspomnianym wcześniej badaniu Cacciapuoti i wsp. zaobserwowali istotną statystycznie różnicę w grubości IVS pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami z nadciśnieniem tętniczym ( $10 \pm 4$  mm vs.  $13,5 \pm 5$  mm,  $p < 0,01$ ). [104] Należy zauważyć, że wyniki pacjentów w naszym badaniu były bardziej zbliżone do wartości notowanych dla osób zdrowych. Z kolei Macusi i wsp. oceniali w swoim badaniu m.in. grubość IVS u 2150 osób z nadciśnieniem tętniczym, porównując uzyskane wyniki pomiędzy pacjentami z prawidłową masą lewej komory (1353 osób), a tymi u których stwierdzono przerost lewej komory (797 osób). Różnica między grupami była statystycznie istotna. U pacjentów z przerostem lewej komory notowano znacząco większą grubość IVS ( $1,23 \pm 0,19$  cm vs.  $1,00 \pm 0,15$  cm,  $p < 0,001$ ). [108]

Podsumowując istotne różnice w parametrach echokardiograficznych, pomiędzy osobami wymagającymi powtórnej hospitalizacji i tymi hospitalizowanymi tylko raz w analizowanym okresie, można zauważyć, że pierwsza grupa charakteryzowała się większą skłonnością do rozwoju dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. Predysponuje to do progresji w kierunku niewydolności serca i zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowych.

Na uwagę zasługuje również powiązanie potrzeby powtórnych hospitalizacji z wyższymi wartościami mocznika i kreatyniny oraz niższym eGFR, zaobserwowane w analizie wpływu poszczególnych czynników. Przy uwzględnieniu w analizie większej ilości parametrów wpływających na hospitalizację zależność ta przestaje być statystycznie istotna. Dane literaturowe potwierdzają, że funkcjonowanie nerek ulega pogorszeniu w przebiegu nadciśnienia tętniczego. [82] U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym notowane są wyższe stężenia mocznika i kreatyniny niż u osób zdrowych. [109] Wzrost stężenia mocznika we krwi jest charakterystyczny w szczególności dla chorujących na nadciśnienie mężczyzn. Należy przy tym podkreślić, że u pacjentów z wdrożonym leczeniem hipotensyjnym nie obserwuje się znaczącej pozytywnej korelacji między stężeniem mocznika a ciśnieniem tętniczym. [110] Może to wyjaśniać zaobserwowaną przez nas zależność, że grupa wymagająca ponownej hospitalizacji, u której wartości mocznika i kreatyniny są wyższe, jednocześnie częściej uzyskiwała ciśnienie tętnicze poniżej 120/70 mmHg. Ruilope i wsp. w badaniu HOT (Hypertension Optimal Treatment) stwierdzili, że stężenie kreatyniny we krwi przekraczające 1,5 mg/dl zwiększa znacząco ryzyko śmierci (RR 2,86; CI 2,10-3,89;  $p < 0,001$ ), w tym śmierci z powodu incydentów sercowo-naczyniowych (RR 3,24; CI 2,13-4,94;  $p < 0,001$ ). [111] Wzrost stężenia mocznika i kreatyniny we krwi jest wynikiem zmniejszenia przepływu krwi przez nerki i spadku eGFR. Znaczenie eGFR jako wskaźnika ryzyka sercowo-

naczyniowego jest uzależnione od badanej populacji. W grupach wysokiego ryzyka korelacja jest istotna, natomiast w przypadku pozostałych związków eGFR z ryzykiem sercowo-naczyniowym jest słaby lub nie występuje w ogóle. [112-114] Ostatnie badania dostarczają także dowodów na zmniejszenie GFR w związku z prowadzoną farmakoterapią. Spadek GFR jest silniejszy u osób, u których zintensyfikowano leczenie hipotensyjne. [115-117] Być może gorsze rokowanie pacjentów, u których w wyniku leczenia ciśnienie skurczowe spada poniżej 120 mmHg ma też związek z jednoczesnym pogorszeniem funkcji nerek w wyniku gorszej perfuzji. Funkcja nerek ulega osłabieniu również w wyniku starzenia się, a należy podkreślić, że wyższy wiek istotnie zwiększał częstość hospitalizacji.

W obecnym badaniu wiek oraz ciśnienie tętnicze poniżej 120/70 mmHg okazały się być niezależnymi czynnikami powtórnych hospitalizacji o największym znaczeniu. Wyniki badań klinicznych i przeprowadzonych metaanaliz wskazują na korzyści z obniżenia ciśnienia tętniczego. W metaanalizie Thomopoulos i wsp. stwierdzono redukcję względnego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym również śmierci, wraz z obniżeniem ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Zależność ta występowała zarówno w przypadku obniżenia SBP poniżej 140 mmHg, jak i poniżej 130 mmHg. Co więcej względne ryzyko w grupie z SBP niższym niż 130 mmHg (średnio 126 mmHg) było mniejsze niż w grupie z wartościami w przedziale 130-139 mmHg. Podobnie obniżenie DBP do wartości 89-80 mmHg i poniżej wiązało się z redukcją względnego ryzyka. Jednocześnie zauważono, że spadek ryzyka stopniowo maleje wraz z obniżającym się ciśnieniem tętniczym. [118] Co istotne ten sam zespół w kolejnej metaanalizie zwrócił uwagę, że przy intensywnej redukcji SBP odsetek osób odstawiających leczenie rósł nieproporcjonalnie bardziej niż potencjalne korzyści związane ze zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. [119] Na korzyści z obniżenia SBP poniżej 130 u wszystkich pacjentów, bez względu na wyjściowy poziom ryzyka, wskazują wyniki metaanalizy Ettehad i wsp. [120] Należy zauważyć, że obydwie wspomniane metaanalizy uwzględniały wyniki badania SPRINT. W badaniu tym wzięło udział 9361 pacjentów z SBP  $\geq$  130 mmHg i zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, u których nie stwierdzono cukrzycy. Badani zostali losowo podzieleni na dwie grupy. W jednej grupie zintensyfikowano leczenie hipotensyjne dla uzyskania docelowych wartości SBP poniżej 120 mmHg, w drugiej standardowo dążono do uzyskania SBP niższego niż 140 mmHg. Wyniki wskazywały na znacząco rzadsze występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz mniejszą śmiertelność w grupie, w której intensywnie obniżano SBP. Jednocześnie w grupie tej notowano znacząco więcej poważnych działań niepożądanych (niedociśnienie, omdlenia, zaburzenia elektrolitowe, ostre uszkodzenie lub niewydolność nerek). [116] Przy interpretacji wyników badania SPRINT należy wziąć pod uwagę zastosowaną metodykę pomiarów ciśnienia tętniczego. Wykorzystano w nim automatyczny, nienadzorowany pomiar ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim. [121] Szacuje się, że taki pomiar daje wyniki o 5-15 mmHg niższe niż standardowy pomiar gabinetowy. [122] Można zatem uznać, że przy zastosowaniu metody pomiaru standardowo stosowanej w innych badaniach klinicznych wyznaczone docelowe wartości progowe odpowiadałyby ok. 130 mmHg

w grupie intensywnie leczonej oraz ok. 150 mmHg w drugiej grupie. Wyniki innych badań nad wpływem obniżenia SBP poniżej 120 mmHg na ryzyko sercowe nie potwierdzają korzyści. Analiza wyników badań ONTARGET i TRANSCEND przeprowadzona przez Böhm i wsp. doprowadziła do wniosku, że obniżenie SBP poniżej 120 mmHg, a DBP poniżej 70 mmHg zwiększa ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych poza udarem. [123] Dostępne są również dane wskazujące, że przy uzyskaniu SBP w granicach 120-140 mmHg istotnym czynnikiem wpływającym na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest wartość DBP. Wzrost tego ryzyka jest powiązany z wartościami zarówno poniżej 70 mmHg jak i powyżej 80 mmHg. [124] Dodatkowo niskie wartości DBP zwiększają ryzyko pogorszenia pracy nerek u pacjentów bez przewlekłej choroby nerek. [125]

W oparciu o dostępne dane docelowe wartości ciśnienia tętniczego dla wszystkich pacjentów określono w aktualnych wytycznych europejskich jako niższe niż 140/90 mmHg. Jeśli leczenie jest dobrze tolerowane, to u większości pacjentów można dążyć do uzyskania ciśnienia tętniczego  $\leq 130/80$  mmHg. W przypadku osób po 65 r.ż. ciśnienie skurczowe powinno być utrzymywane w zakresie 130-140 mmHg, a rozkurczowe powinno być niższe niż 80 mmHg. U żadnej grupy pacjentów nie należy obniżać ciśnienia skurczowego do wartości poniżej 120 mmHg, ponieważ potencjalne korzyści nie przewyższają rosnącego ryzyka. [5, 24] Chociaż pojawiają się opinie, że wyznaczone granice bezpieczeństwa nie znajdują wystarczającego potwierdzenia w danych klinicznych [126\*], zaobserwowane w obecnym badaniu powiązanie wyższego wieku i wartości ciśnienia tętniczego poniżej 120/70 mmHg z częstszymi hospitalizacjami potwierdza wskazaną w wytycznych konieczność indywidualizacji leczenia oraz unikania zbytniego obniżania ciśnienia tętniczego.

### **7.5. Czynniki związane z redukcją ciśnienia skurczowego <120 mmHg**

W obecnej analizie poszczególnych czynników trzy okazały się istotne statystycznie dla uzyskiwania wartości ciśnienia skurczowego poniżej 120 mmHg. Były to: wyższe E/E' średnie, niższe ilości monocytów oraz wyższe stężenie TSH.

Parametr E/E' jest wykorzystywany w rozpoznawaniu rozkurczowej niewydolności serca. Wartości poniżej 8 to wynik prawidłowy, natomiast powyżej 15 wskazują na potencjalne zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory. Wartości pomiędzy 8 a 15, odpowiadające średnim E/E' w badanych grupach, nie są wystarczające do jednoznacznej diagnostyki [127] Sharp i wsp. przeprowadzili badanie, w którym wzięło udział 980 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ale bez stwierdzonych chorób serca. Udowodnili oni, że E/E' jest istotnym wskaźnikiem prognozującym wystąpienie zdarzenia sercowego takiego jak: zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, niewydolność serca, zagrażająca życiu arytmia lub konieczność przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej. [101] Wyniki te korespondują z opisanymi w punkcie 7.4 obserwacjami dotyczącymi powtórnych hospitalizacji. Wagę omawianego parametru Sharp i wsp. wyjaśniają jego potencjałem w wykrywaniu utajonej choroby wieńcowej (w przypadku miejscowej hibernacji mięśnia sercowego prędkość E' spada co powoduje wzrost wartości E/E'). Kolejna hipoteza przedstawiona przez wspomnianych autorów

przyjmuje, że E/E' odzwierciedla ogólny wpływ, który nadciśnienie tętnicze wywarło na mięsień sercowy danego pacjenta. [101] W świetle powyższego tłumaczenia można uznać, że uzyskane wyniki E/E' korespondują z wcześniejszym obciążeniem mięśnia sercowego, a związek wyższych E/E' z niezalecaną redukcją ciśnienia skurczowego do poniżej 120 mmHg może wynikać z intensywniejszej terapii hipotensyjnej, a nie z wpływu ocenianego parametru. Należy podkreślić, że pacjenci, u których ciśnienia w wyniku zastosowanej farmakoterapii obniżyły się do wartości poniżej 120/70 mmHg częściej mieli choroby współistniejące: przewlekły zespół wieńcowy i napadowe migotanie/trzepotanie przedsionków, co prawdopodobnie ma związek z obserwowaną różnicą w stosowanej farmakoterapii tj. częstszym przyjmowaniem beta-adrenolityków.

Zwrócono uwagę na związek między niższymi ilościami monocytów a częstszą nadmierną redukcją wartości ciśnienia tętniczego (wartości ciśnienia skurczowego w pomiarach domowych i gabinetowych poniżej 120 mmHg). Wpływ układu odpornościowego na choroby sercowo-naczyniowe oraz powikłania wywołane nadciśnieniem tętniczym jest w ostatnim czasie intensywnie analizowany. [128-132] Szereg badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazał na wpływ komórek wytwarzanych przez szpik kostny (monocyty/makrofagi, komórki dendrytyczne) na rozwój stanu zapalnego oraz nadciśnienia. Badania prowadzono między innymi z wykorzystaniem osteopetrotycznych myszy (Op/Op), u których występuje funkcjonalny niedobór makrofagów. Reakcja na angiotensynę II lub octan deoksykortykosteronu i sól, która polega na wzroście ciśnienia tętniczego, rozwoju stanu zapalnego i przebudowie naczyń, była w ich przypadku zredukowana. [133, 134] Kolejnych dowodów dostarczają również badania z wykorzystaniem przeszczepu szpiku od myszy i szczurów ze skłonnością do nadciśnienia tętniczego do odpowiednich biorców bez takiej skłonności. Wyniki potwierdzają wzrost ciśnienia tętniczego i nasilenie odpowiedzi na angiotensynę II u tych ostatnich. [135, 136] Co więcej przeszczep szpiku od szczurów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym do szczepu ze spontanicznym nadciśnieniem spowodował znaczące obniżenie ciśnienia krwi. [135] Również wyniki badań klinicznych wskazują na udział monocytów/makrofagów w zmianach związanych z nadciśnieniem tętniczym. Zapolska-Downarska i wsp. zauważyli, że nadciśnieniu u młodych osób towarzyszą zmiany funkcjonalne w monocytach/makrofagach, które mogą przyczyniać się do wzrostu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. [137] Z kolei analiza danych zebranych od 384721 osób, uczestniczących w badaniu Biobanku Zjednoczonego Królestwa, potwierdziła wzrost ilości monocytów wraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego. Wyniki te są analogiczne do uzyskanych przez nas, a przeprowadzona przez Siedlinskiego i wsp. odwrócona analiza randomizacji mendlowskiej wskazuje, że prawdopodobnie większa liczba monocytów jest skutkiem, a nie przyczyną, zwiększonego ciśnienia. [138] Oznaczanie ilości monocytów u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym było również badane pod kątem potencjalnego wykorzystania do określania ryzyka powikłań narządowych. Przydatność stosunku ilości monocytów do stężenia HDL (MHR) w tym zakresie oceniali Selcuk i wsp. W badaniu wzięło udział 54 ochotników z prawidłowym ciśnieniem oraz 108 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, przydzielonych do jednej z dwóch grup (dipper/non-dipper)

w zależności od notowanego spadku ciśnienia w nocy. Żaden z uczestników badania nie przyjmował leków hipotensyjnych. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę ( $p < 0,001$ ) w wynikach oznaczeń monocytów między osobami z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, a tymi z nadciśnieniem, przy czym liczba monocytów była najwyższa u pacjentów, u których różnica w wartościach ciśnienia uzyskiwanych w dzień i w nocy była niższa niż 10% (non-dipper). Pacjenci z nadciśnieniem typu non-dipper są bardziej narażeni na wystąpienie stanu zapalnego, nieprawidłowej funkcji nabłonka, a co za tym idzie powikłań narządowych i incydentów sercowo-naczyniowych. U tych pacjentów badany wskaźnik MHR okazał się wyższy. Ponieważ odnosi się on do parametrów powszechnie oznaczanych we krwi może znaleźć zastosowanie w identyfikowaniu pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań wynikających z rozwijającego się stanu zapalnego. [139]

W analizie czynników wpływających na utrzymywanie określonych wartości ciśnienia tętniczego zwrócono również uwagę na rolę hormonów tarczycy. Wśród osób, które wzięły udział w ankiecie średnie stężenia hormonów tarczycy mieściły się w zakresie normy. W podgrupie osób, u których ciśnienie tętnicze w pomiarach domowych utrzymywało się poniżej 120/70 mmHg zaobserwowano wyższe stężenia TSH niż w podgrupie z ciśnieniem przekraczającym 120/70 mmHg. Opublikowane dane dotyczące wpływu hormonu tyreotropowego na ciśnienie tętnicze różnią się w zależności od badanej grupy. Ittermann i wsp. sprawdzali powiązanie między stężeniem TSH a ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym u dzieci (3-10 lat) i młodzieży (11-17 lat). Stwierdzili pozytywną korelację pomiędzy zwiększonym stężeniem tego hormonu a wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w badanej grupie. Zaobserwowali również związek między stężeniem TSH a występowaniem nadciśnienia u dzieci (OR = 1.12; 95% CI 1.00–1.25;  $p = 0.045$ ) i młodzieży (OR = 1.19; 95% CI 1.12–1.26;  $p < 0.001$ ). [140] Liu i wsp. przeprowadzili badanie, w którym wzięło udział 1226 osób dorosłych z prawidłową pracą tarczycy (TSH w zakresie normy) i 93 osoby dorosłe, u których rozpoznano subkliniczną niedoczynność tarczycy (poziom TSH powyżej normy, FT3 i FT4 w zakresie normy). Do analizy wpływu TSH na ciśnienie tętnicze wykorzystano wyniki 1204 osób, które nie stosowały leków hipotensyjnych. Nie stwierdzono zależności między stężeniem TSH a notowanymi wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego u uczestników badania. [141] Analogiczne wnioski wysnuli Gu i wsp. z badania przeprowadzonego z udziałem 12487 osób z prawidłowymi wynikami TSH. [142] W badaniu Liu i wp. zwrócono natomiast uwagę, że na wartości ciśnienia tętniczego wpływały istotnie czynniki takie jak: wiek, płeć, palenie tytoniu, BMI i wskaźnik insulinooporności w modelu oceny homeostazy. Zaobserwowano także częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego u osób z subkliniczną niedoczynnością tarczycy w porównaniu do osób z TSH w granicach normy (OR = 1,753, 95% CI 1,067–2,879,  $p = 0,027$ ), szczególnie w przypadku kobiet (OR = 3,545, 95% CI 1,576–7,975,  $p = 0,004$ ). Należy zaznaczyć, że autorzy badania zdefiniowali nadciśnienie tętnicze jako ciśnienie skurczowe od 140 mmHg i/lub ciśnienie rozkurczowe od 90 mmHg. [141] Podobną definicję (dołączając dodatkowo pacjentów z leczonym nadciśnieniem tętniczym) przyjęli Walsh i wsp. przeprowadzając badanie, w którym udział wzięły osoby

z TSH w zakresie normy, subkliniczną niedoczynnością tarczycy lub subkliniczną nadczynnością tarczycy. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w średnich wartościach ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz w częstości występowania nadciśnienia tętniczego między osobami z subkliniczną niedoczynnością tarczycy i osobami z prawidłową funkcją tarczycy. W przypadku osób z TSH mieszczącym się w normie nie miało również znaczenia czy wartości stężenia znajdowały się dolnym czy górnym jej zakresie. Natomiast nadciśnienie występowało częściej u osób z subkliniczną nadczynnością tarczycy w porównaniu do grupy z eutyreozą, choć należy mieć na uwadze małą liczebność (n=35) pierwszej z wymienionych grup. Również grupa, w której notowano stężenia TSH powyżej 10 uIU/ml była niewielka (n=29), ale uzyskane w niej wyniki średniego ciśnienia są niższe niż w pozostałych badanych podgrupach. [143] Z kolei Åsvold i wsp. wykazali w swoim badaniu przeprowadzonym na grupie 34851 osób, liniowy wzrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego wraz ze wzrostem stężenia TSH w zakresie wartości uznawanych za prawidłowe. Stwierdzili również, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego jest związana ze zwiększającym się stężeniem TSH. [144] Przeprowadzona przez Cai i wsp. metaanaliza potwierdza związek subklinicznej niedoczynności tarczycy ze zwiększonym ciśnieniem tętniczym, jednocześnie negując powiązanie subklinicznej nadczynności tarczycy ze wzrostem ciśnienia. [145]. Należy w tym miejscu podkreślić, że wspomniane wyżej badania miały na celu określenie zależności wartości ciśnienia tętniczego od stężenia TSH. W związku z tym zostały z nich wykluczone osoby z leczonym farmakologicznie nadciśnieniem tętniczym. Celem niniejszej pracy była analiza prowadzonej farmakoterapii u osób z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym, a co za tym idzie wyniki obserwacji w odniesieniu do TSH mogą być zakłócone przez inne czynniki wpływające na kontrolę ciśnienia. Wśród mechanizmów, które miałyby odpowiadać za wzrost ciśnienia w przypadku niedoczynności tarczycy wymienia się spadek stężenia FT3 skutkujący wzrostem oporu naczyniowego, nieprawidłowy metabolizm sodu, zmniejszoną filtrację kłębuszkową i zwiększoną aktywność współczulnego układu nerwowego. [145] Jednak wpływ terapii zmierzającej do unormowania stężeń hormonów tarczycy na regulację ciśnienia skurczowego i/lub rozkurczowego nie został jednoznacznie potwierdzony, co świadczy o mniej wyraźnym działaniu tych hormonów w konwencjonalnych warunkach klinicznych. [146] Biorąc pod uwagę powyższe należy przyjąć, że właściwy dobór leczenia hipotensyjnego, którego celem jest przeciwdziałanie czynnikom wpływającym na wzrost ciśnienia tętniczego, ma decydujące znaczenie dla prawidłowej kontroli nadciśnienia.

#### **7.6. Czynniki związane z redukcją ciśnienia skurczowego do wartości 120-140 mmHg**

W niniejszym badaniu zaobserwowano, że czynnikiem istotnie różniącym grupy z ciśnieniem tętniczym poniżej i powyżej 140/90 mmHg jest stężenie FT4. Ilość opublikowanych danych dotyczących związku między stężeniem FT4 pozostającym w granicach normy a wartościami ciśnienia tętniczego jest ograniczona. We wspomnianym wcześniej dużym badaniu populacyjnym przeprowadzonym przez Gu i wsp. stwierdzono pozytywną korelację między tymi zmiennymi. [142] 2282 osoby



wzięły udział w badaniu, przeprowadzonym przez Abdi i wsp., oceniającym wpływ stężenia FT4 (w zakresie normy) na ciśnienie tętnicze. Zaobserwowali oni, że stężenie FT4 jest silniej związane z osiąganym ciśnieniem niż TSH, przy czym istotną statystycznie zależność odnotowano jedynie w przypadku mężczyzn. W trakcie 9-letniego okresu follow-up stężenie wyższe o 1 ng/dl wiązało się z 40% wzrostem ryzyka wystąpienia podwyższonego ciśnienia tętniczego (SBP 120-140 mmHg i DBP 80-90 mmHg). Nie miało natomiast wpływu na wystąpienie nadciśnienia tętniczego zdefiniowanego jako SBP  $\geq$  140 mmHg lub DBP  $\geq$  90 mmHg. [147] Uzyskane przez nas wyniki wskazują, że u osób ze stwierdzonym i leczonym nadciśnieniem tętniczym właściwie dobrana farmakoterapia pozwala zredukować niekorzystny wpływ FT4. Dodatkowo w niniejszym badaniu zwraca uwagę fakt wysokiego odsetka pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mmHg, który wyniósł aż 84%. W badaniu przeprowadzonym w 2009 roku w 12 krajach europejskich średni odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości ciśnienia wynosił 38,8%. W zależności od kraju kontrolę nadciśnienia uzyskiwano u 32,1-47,5% leczonych pacjentów. [148]

### **7.7. Ograniczenia pracy**

Wartości graniczne świadczące o nadciśnieniu tętniczym różnią się zależności od metody pomiaru [5]. Należy przy tym podkreślić, że pomiary domowe i ABPM są bardziej miarodajne dla oceny ryzyka sercowo-naczyniowego niż pomiary gabinetowe, jednak wytyczne precyzują docelowe wartości ciśnienia w odniesieniu do tych ostatnich. [5, 23] Wynika to z faktu, że poza badaniem SPRINT, w którym zastosowano automatyczny, nienadzorowany pomiar ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim, pozostałe dane kliniczne bazują na standardowych pomiarach gabinetowych.

W ramach follow-up w niniejszym badaniu pytano o uzyskiwanie wartości poniżej 120/70 mmHg, a w przypadku odpowiedzi negatywnej o uzyskiwanie wartości poniżej 140/90 mmHg, podczas pomiaru ciśnienia w domu i u lekarza. Zastosowano zatem wartość progową dla pomiarów gabinetowych, która stanowi jednocześnie punkt odniesienia przy wyznaczaniu wartości docelowych. Choć wytyczne ESC/ESH [5] różnicują wartości docelowe w zależności od wieku, w celu zunifikowania i maksymalnego uproszczenia ankiety, przy formułowaniu pytań uwzględniono ten sam próg dla wszystkich pacjentów.

Ze względu na fakt, że follow-up przeprowadzono w formie ankiety telefonicznej nie uzyskano w jego ramach wyników ABPM. W ankiecie nie wzięło udziału 69 pacjentów, co uniemożliwiło pełną ocenę w całej grupie pacjentów zakwalifikowanych do badania. Dodatkowo mogło to wpłynąć na zwiększenie odsetka osób deklarujących przestrzeganie zaleceń lekarskich.

W badaniu wzięła udział grupa pacjentów niejednorodna z uwagi na występowanie różnych chorób współistniejących. Jest to pewne ograniczenie, które może wpływać na uzyskiwane wyniki. Jednak odzwierciedla to sytuację, z którą lekarze spotykają się w realnej praktyce klinicznej. Co istotne przy formułowaniu wytycznych dotyczących

farmakoterapii również dąży się do ujednoczenia zaleceń w szerokich grupach pacjentów.

Wpływ hormonów tarczycy na ciśnienie tętnicze został udokumentowany w badaniach, w których uczestniczyły osoby niestosujące leków hipotensyjnych. Stwierdzony związek zarówno w przypadku TSH jak i FT4 nie jest jednoznaczny we wszystkich badanych grupach, co potwierdza, że na wartości ciśnienia tętniczego wpływają również inne czynniki. Przyjmowanie leków przeciwnadciśnieniowych należy rozpatrywać jako bardzo silny czynnik zakłócający. Konsekwencją tego jest fakt, że mimo potwierdzenia statystycznie istotnej różnicy między poszczególnymi grupami, ocenianymi ze względu na uzyskiwane w pomiarach domowych i gabinetowych wartości ciśnienia tętniczego, nie można wnioskować o korzystnym wpływie wyższych stężeń hormonów tarczycy. Za kluczowy czynnik należy przyjąć w tym przypadku zastosowane leczenie farmakologiczne.

## **8. Wnioski**

- Należy zwrócić uwagę na rozbieżności między prowadzoną polityką lekową a aktualnymi zaleceniami w zakresie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego.
- Płeć nie wpływa istotnie na skuteczność farmakoterapii nadciśnienia tętniczego i rokowanie w obserwacji rocznej.
- Różnice w zakresie liczby monocytów mogą być przydatne w określaniu ryzyka powikłań narządowych i związanej z nimi trudniejszej kontroli ciśnienia tętniczego.
- Podwyższone parametry dysfunkcji rozkurczowej lewej komory: E/E', LAV i LAVI są związane z gorszymi wynikami leczenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.
- Dla skuteczności prowadzonego leczenia nadciśnienia tętniczego większe znaczenie ma przestrzeganie zaleceń przez pacjentów niż zastosowanie określonej grupy leków.
- Niezależnymi czynnikami ponownych hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym są wiek i wartości ciśnienia poniżej 120/70 mmHg.

## **Streszczenie**

### **Cel badania**

Celem niniejszego badania było porównanie i ocena wyników leczenia hipotensyjnego u pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym.

Cele szczegółowe to:

- porównanie wpływu zastosowanego leczenia na uzyskane wyniki wartości ciśnienia tętniczego,
- ocena sposobu leczenia nadciśnienia tętniczego i jego wyników w zależności od płci i grup wiekowych,
- ocena stopnia compliance,
- określenie czynników ryzyka ponownej hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym,
- określenie czynników redukcji ciśnienia skurczowego do wartości poniżej 120 mmHg oraz wartości poniżej 140 mmHg.

### **Metody:**

Do badania obserwacyjnego włączono 299 osób (69% kobiet, wiek  $61 \pm 15$  lat), hospitalizowanych w Klinice Kardiologii i Wad Wrodzonych Dorosłych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, u których rozpoznano nadciśnienie tętnicze pierwotne. Zbieranie danych zostało podzielone na dwa etapy. W pierwszym etapie pozyskano z kart choroby pacjentów włączonych do badania dane dotyczące: wieku, płci, BMI, chorób współistniejących i interwencji kardiologicznych, ciśnienia tętniczego krwi i rytmu serca w pomiarze gabinetowym przy przyjęciu pacjentów na oddział szpitalny, wyników morfologii, lipidogramu, oznaczeń hormonów tarczycy, parametrów biochemicznych oceniających pracę nerek, wartości ciśnienia tętniczego uzyskanych z rejestracji przez 24 godziny za pomocą holtera ABPM w trakcie hospitalizacji, wyników badania echokardiograficznego, farmakoterapii stosowanej w leczeniu nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych oraz w leczeniu przeciwplatekowym i przeciwzakrzepowym.

Następnie po roku od hospitalizacji wśród włączonych do badania pacjentów przeprowadzono ankietę telefoniczną. Wzięło w niej udział 230 osób.

Analizy statystycznej zgromadzonych danych dokonano przy użyciu pakietu IBM SPSS Statistics 25.

### **Wyniki:**

W grupie utrzymującej ciśnienie tętnicze poniżej 120/70 mmHg znacząco częściej stosowane były beta-adrenolityki oraz leki przeciwplatekowe/przeciwzakrzepowe i statyny. W grupie z ciśnieniem tętniczym powyżej 120/70 częściej przyjmowane były preparaty złożone [35 (28,9%) vs. 7 (15,9%);  $\chi^2(1) = 2,88$ ;  $p = 0,04$ ]. Osoby z tej grupy częściej stosowały również alfa-adrenolityki, choć należy zaznaczyć, że wynikało to z występowania przerostu gruczołu krokowego.

W grupie utrzymującej ciśnienie tętnicze powyżej 120/70, ale poniżej 140/90 mmHg znacząco rzadziej stosowane były leki z grupy antagonistów angiotensyny II, diuretyków tiazydowych i antagonistów kanałów wapniowych. Nie stwierdzono statystycznie

istotnych różnic w częstości stosowania preparatów złożonych między grupą z wartościami ciśnienia tętniczego w przedziale 120-140/70-90 a grupą, u której ciśnienie przekraczało 140/90 [9 (34,6%) vs. 26 (27,4%);  $\chi^2(1) = 0,52$ ;  $p = 0,23$ ].

Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie wyników leczenia hipotensyjnego w zależności od płci i wieku.

W niniejszym badaniu istotnie statystycznie większa część pacjentów stosowała leki przepisane przy wypisie z oddziału i zawsze zgodnie z zaleceniami. Również u większej części z nich wartości ciśnienia tętniczego pozostawały na tym samym poziomie od ostatniego pobytu na oddziale. Kontrolę ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mmHg uzyskano aż u 84% badanych.

43 pacjentów (18,7%) wymagało w ciągu roku hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Statystycznie istotną różnicę zaobserwowano porównując grupę pacjentów uzyskujących wartości poniżej 120/70 mmHg i powyżej 120/70 mmHg [19 (27,5%) vs. 24 (14,9%) ponownie hospitalizowane osoby;  $\chi^2(1) = 5,07$ ;  $p = 0,02$ ].

W obecnym badaniu wiek oraz ciśnienie tętnicze poniżej 120/70 mmHg okazały się być niezależnymi czynnikami powtórnych hospitalizacji o największym znaczeniu:

- wiek (95% CI 1,09 - 12,79; OR 3,73;  $p = 0,04$ ),
- ciśnienie niższe niż 120/70 mmHg (95% CI 1,09 - 4,44; OR 2,2;  $p = 0,03$ ).

Dla uzyskiwania wartości ciśnienia skurczowego poniżej 120 mmHg istotne statystycznie były:

- wyższe E/E' średnie (95% CI 1,03 - 1,29; OR 1,15;  $p = 0,01$ ),
- wyższe stężenie TSH (95% CI 1 - 1,72; OR 1,32;  $p = 0,04$ ),
- niższe ilości monocytów (95% CI 0,002 - 0,87; OR 0,05;  $p = 0,04$ ).

Z kolei czynnikiem istotnie rozróżniającym grupy z ciśnieniem skurczowym 120-140 mmHg i powyżej 140 mmHg było stężenie FT4. Niższe stężenia wolnej tyroksyny wiązały się z uzyskiwaniem w trakcie farmakoterapii wartości powyżej 140 mmHg.

### **Wnioski:**

- Należy zwrócić uwagę na rozbieżności między prowadzoną polityką lekową a aktualnymi zaleceniami w zakresie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego.
- Płeć nie wpływa istotnie na skuteczność farmakoterapii nadciśnienia tętniczego i rokowanie w obserwacji rocznej.
- Różnice w zakresie liczby monocytów mogą być przydatne w określaniu ryzyka powikłań narządowych i związanej z nimi trudniejszej kontroli ciśnienia tętniczego.
- Podwyższone parametry dysfunkcji rozkurczowej lewej komory: E/E', LAV i LAVI są związane z gorszymi wynikami leczenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.
- Dla skuteczności prowadzonego leczenia nadciśnienia tętniczego większe znaczenie ma przestrzeganie zaleceń przez pacjentów niż zastosowanie określonej grupy leków.
- Niezależnymi czynnikami ponownych hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym są wiek i wartości ciśnienia poniżej 120/70 mmHg.

## **Abstract**

### **Purpose of the study**

The aim of this study was to compare and evaluate the results of antihypertensive treatment in patients with essential hypertension.

The specific goals were:

- comparison of the effect of applied treatment on the values of blood pressure,
- assessment of hypertension treatment and its results depending on gender and age groups,
- compliance level assessment,
- identification of risk factors for cardiovascular rehospitalisation in patients with hypertension,
- determination of factors reducing systolic blood pressure to values below 120 mmHg and values below 140 mmHg.

### **Methods**

299 people (69% women, age  $61 \pm 15$  years) hospitalized in the Department of Cardiology and Congenital Defects in Adults of the Institute of Polish Mother's Health Center in Łódź, diagnosed with primary arterial hypertension, were included in the observational study. Data collection was divided into two stages. In the first stage, data on: age, sex, BMI, comorbidities and cardiological interventions, blood pressure and heart rhythm in office measurements on admission to the hospital ward, morphology results, lipidogram, thyroid hormone, biochemical parameters assessing kidney function, blood pressure values obtained from registration for 24 hours with an ABPM holter during hospitalization, echocardiographic examination results, pharmacotherapy used in the treatment of hypertension, lipid disorders and in antiplatelet and anticoagulant treatment were obtained from the disease cards of the patients included in the study.

Then, one year after hospitalization, a telephone survey was conducted among the patients included in the study. 230 people took part in it.

The statistical analysis of the collected data was performed using the IBM SPSS Statistics 25 package.

### **Results:**

In the group maintaining blood pressure below 120/70 mmHg, beta-blockers, as well as antiplatelet / anticoagulants and statins were significantly more common. In the group with arterial pressure above 120/70 mmHg, combined preparations were used more often [35 (28.9%) vs. 7 (15.9%);  $\chi^2(1) = 2.88$ ;  $p = 0.04$ ]. People in this group also used alpha-blockers more often, although it should be noted that this was due to the presence of prostatic hyperplasia.

In the group maintaining arterial pressure above 120/70 mmHg but below 140/90 mmHg, angiotensin II antagonists, thiazide diuretics and calcium channel antagonists were used significantly less frequently. There were no statistically significant differences in the frequency of use of combination preparations between the group with blood pressure

values in the range of 120-140 / 70-90 mmHg and the group with blood pressure above 140/90 mmHg [9 (34.6%) vs. 26 (27.4%);  $\chi^2(1) = 0.52$ ;  $p = 0.23$ ].

There were no significant differences in the results of antihypertensive treatment related to sex and age.

In this study, a statistically significantly greater proportion of patients used medications prescribed on discharge from the ward and always in accordance with the recommendations. Also in most of them blood pressure values remained at the same level since the last stay in the ward. Blood pressure control below 140/90 mmHg was achieved in as many as 84% of respondents.

43 patients (18.7%) required hospitalization for cardiovascular reasons within one year. A statistically significant difference was observed when comparing the group of patients with values below 120/70 mmHg and above 120/70 mmHg [19 (27.5%) vs. 24 (14.9%) re-hospitalized patients;  $\chi^2(1) = 5.07$ ;  $p = 0.02$ ].

In the present study, age and blood pressure below 120/70 mmHg turned out to be the independent factors of rehospitalisation of the greatest importance:

- age (95% CI 1.09 - 12.79; OR 3.73;  $p = 0.04$ ),
- pressure lower than 120/70 mmHg (95% CI 1.09 - 4.44; OR 2.2;  $p = 0.03$ ).

For the systolic blood pressure below 120 mmHg, the following were statistically significant:

- higher E / E 'mean (95% CI 1.03 - 1.29; OR 1.15;  $p = 0.01$ ),
- higher TSH concentration (95% CI 1 - 1.72; OR 1.32;  $p = 0.04$ ),
- lower amounts of monocytes (95% CI 0.002 - 0.87; OR 0.05;  $p = 0.04$ ).

In turn, the factor significantly differentiating the groups with systolic blood pressure of 120-140 mmHg and above 140 mmHg was the FT4 concentration. Lower levels of free thyroxine were associated with values above 140 mmHg during pharmacotherapy.

### **Conclusions:**

- One should pay attention to the discrepancies between the drug policy and the current recommendations in the field of pharmacotherapy of arterial hypertension.
- Gender does not significantly affect the efficacy of pharmacotherapy of arterial hypertension and the prognosis in annual follow-up.
- Differences in monocyte counts may be useful in determining the risk of organ complications and the more difficult control of blood pressure associated with them.
- Increased parameters of left ventricular diastolic dysfunction: E / E ', LAV and LAVI are associated with worse treatment outcomes in patients with arterial hypertension.
- For the effectiveness of the treatment of arterial hypertension, patient compliance is more important than the use of a specific group of drugs.
  - Age and blood pressure values below 120/70 mmHg are independent factors of cardiovascular rehospitalisation in patients with arterial hypertension.

## Bibliografia

1. Rose G. Epidemiology. W: Marshall A.J., Barritt D.W. (red.). The Hypertensive Patients. Pitman Medical, Kent 1980; 1–21.
2. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003; 21(6): 1011-53.
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007; 28(12): 1462-536.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013; 34(28): 2159-219.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3021-3104.
6. Unger T, Borghi C, Charchar F et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens.* 2020; 38(6): 982-1004.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003; 42(6): 1206-52.
8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(19): e127-e248.
9. Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz et al. Ocena rozpowszechnienia i kontroli czynników ryzyka chorób serca i naczyń w Polsce – badania NATPOL 1997, 2002, 2011. W: Kopeć G, Jankowski P, Pająk A, Drygas W. (red.) *Epidemiologia i prewencja chorób układu krążenia. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015: 57–64.*
10. Zdrojewski T, Wizner B, Więcek A et al. Prevalence, awareness, and control of hypertension in elderly and very elderly in Poland: results of a cross-sectional representative survey. *J Hypertens.* 2016; 34(3): 532-8.
11. Niklas A, Flotyńska A, Puch-Walczak A et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult polish population - Multi-center National Population Health Examination Surveys - WOBASZ Studies. *Arch Med. Sci.* 2018; 14(5): 951-961.

12. Drygas W, Niklas AA, Piwońska A et al. Multi-centre National Population Health Examination Survey (WOBASZ II Study): assumptions, methods, and implementation. *Kardiol Pol.* 2016; 74(7): 681-90.
13. Kawecka-Jaszcz K, Pośnik-Urbańska A, Jankowski P. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w zależności od płci w świetle badań epidemiologicznych w Polsce. *Arterial Hypertension.* 2007; 11(5): 377-383.
14. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet.* 2017; 389(10064): 37-55.
15. Joyner MJ, Limberg JK. Blood pressure regulation: every adaptation is an integration? *Eur J Appl Physiol.* 2014; 114(3):445-50.
16. Wolff Chb, Collier DJ, Shah M et al. A discussion on the regulation of blood flow and pressure. *Adv Exp Med. Biol.* 2016; 876: 129-135.
17. Burnier M, Wuerzner G. Pathophysiology of hypertension. W: Jagadeesh et al. (red.). *Pathophysiology and pharmacotherapy of cardiovascular disease.* Springer International Publishing Switzerland 2015; 655-683.
18. Berbari AE, Mancia G (red.) Disorders of blood pressure regulation. Phenotypes, mechanisms, therapeutic options. W: Mancia G, Rosei EA (red.) *Updates in hypertension and cardiovascular protection.* Springer International Publishing AG 2018.
19. Covic A, Segall L. Sympathetic and renin-angiotensin activity in the pathophysiology of hypertension. W: Jagadeesh et al. (red.). *Pathophysiology and pharmacotherapy of cardiovascular disease.* Springer International Publishing Switzerland 2015; 723-749.
20. Sulikowska B, Marszałek A, Manitius J. Natriureza ciśnieniowa — udział śródmiaższu nerki w regulacji ciśnienia tętniczego. *Arterial Hypertension.* 2011; 15(3): 143-154.
21. Yamaguchi I, Flynn JT Pathophysiology of hypertension. W: Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N (red.) *Pediatric Nephrology.* Springer, Berlin, Heidelberg 2009; 1485-1518.
22. Bidani AK, Griffin KA. Basic science. Hypertensive target organ damage. *J Am Soc Hypertens.* 2015; 9(3): 235-237.
23. Fagard RH, Celis H, Thijs L et al. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension.* 2009; 54(5): 1084-91.
24. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszkiewicz A et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce.* 2019; 5(1): 1-86.
25. Kniec M, Kujawska-Łuczak M. Modyfikacja stylu życia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym – część 2. *Forum Zaburzeń Metabolicznych.* 2012; 3(2): 70-79.



26. Łazarczyk M., Grabańska-Martyńska K, Cymerys M. Analiza spożycia soli kuchennej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*. 2016; 7(2): 84-92.
27. Chaszczewska-Markowska M, Sagan M, Bogunia-Kubik K. Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) – fizjologia i molekularne mechanizmy funkcjonowania. *Postepy Hig Med. Dosw.* 2016; 70: 917-927.
28. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm.* 2007; 13(8 Suppl B): 9-20.
29. Kostowski W, Herman ZS (red.) *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy.* PZWL Wydawnictwo Lekarskie 2010.
30. Konieczny G, Posadzy-Mańczyńska A, Tykarski A. Działania niepożądane inhibitorów konwertazy angiotensyny. *Choroby Serca i Naczyń.* 2006; 3(3): 140-148.
31. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lisigen
32. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zofenil
33. <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/stan> na 20.10.2020 r.
34. Prejbisz A, Januszewicz A. Działania niepożądane i środki ostrożności przy stosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II. *Choroby Serca i Naczyń.* 2006; 3(4): 195-202.
35. Janiec W (red.) *Kompendium farmakologii.* PZWL Wydawnictwo Lekarskie 2015.
36. Abraham HMA, White CM, White WB. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf.* 2015; 38(1): 33-54.
37. Komunikat EMA/248364/2019 z 17.04.2019 Sartany: przedsiębiorstwa wymagające oceny procesów produkcyjnych pod kątem wyeliminowania zanieczyszczeń nitrozoaminą
38. Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A et al. The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential. *Pharmacol Rev.* 2015; 67(4): 821-870.
39. Głuszek J, Pawlaczyk K. Działania niepożądane antagonistów wapnia. *Choroby Serca i Naczyń.* 2006; 3(1): 18-31.
40. Sica DA, Prisant LM. Pharmacologic and therapeutic considerations in hypertension therapy with calcium channel blockers: Focus on verapamil. *J Clin Hypertens.* 2007; 9(2 suppl 2): 1-22.
41. Charakterystyka Produktu Leczniczego Primacor
42. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lacipil
43. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nitrendypina Egis
44. Charakterystyka Produktu Leczniczego Plendil
45. Charakterystyka Produktu Leczniczego Isoptin
46. Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxycardil
47. Gaciong Z, Narkiewicz K. Leki  $\beta$ -adrenolityczne w terapii nadciśnienia tętniczego. *Arterial Hypertension.* 2008; 12(Suppl. E): E1-E24.

48. Janiec W (red.) Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji. PZWL Wydawnictwo Lekarskie 2013.
49. Akbar Sh, Alorainy MS. The current status of beta blockers' use in the management of hypertension. *Saudi Med. J.* 2014; 35(11): 1307-17.
50. Charakterystyka Produktu Leczniczego Esmocard
51. Charakterystyka Produktu Leczniczego Esmocard Lyo
52. Korzeniowska K, Jabłecka A. Leki moczopędne. *Farmacja Współczesna.* 2008; 1: 136-146.
53. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: A review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014; 19(1): 5-13.
54. Sulikowska B, Czysz M, Manitius J. Mechanizm działania leków moczopędnych. *Arterial Hypertension.* 2007; 11(Supp. C):C5-C9.
55. Donderski R, Grajewska M, Manitius J. Leki moczopędne – budowa i właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne. *Arterial Hypertension.* 2007; 11(Supp. C):C3-C5.
56. Blowey DL. Diuretics in the treatment of hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(12): 2223-2233.
57. Stróżecki P, Brymora A, Manitius J. (Leki moczopędne.) Działania niepożądane, przeciwwskazania, interakcje. *Arterial Hypertension.* 2007; 11(Supp. C):C27-C31.
58. Charakterystyka Produktu Leczniczego Hygroton
59. Widecka K. Leki  $\alpha$ -adrenolityczne i działające centralnie. *Arterial Hypertension.* 2007; 11(Supp. A):A1-A26.
60. Lokeshwar SD, Harper BT, Webb E et al. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. *Transl Androl Urol.* 2019; 8(5): 529-539.
61. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebrantil 25
62. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dopegyt
63. Charakterystyka Produktu Leczniczego Iporel
64. Korbut Farmakologia
65. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tenaxum
66. Charakterystyka Produktu Leczniczego Physiotens
67. Villalva CM, Alvarez-Muiño XLL, Mondello TG et al. Adherence to treatment in hypertension. *Adv Exp Med. Biol – Advances in Internal Medicine.* 2017; 2: 129-147.
68. Chrostowska M, Narkiewicz K. Improving patient compliance with hypertension treatment: mission possible? *Curr Vasc Pharmacol.* 2010; 8(6): 804-7.
69. Lefort M, Neufcourt L, Pannier B et al. Sex differences in adherence to antihypertensive treatment in patients aged above 55: The French League Against Hypertension Survey (FLAHS). *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018; 20(10): 1496-1503.

70. Uchmanowicz B, chudiak A, Uchmanowicz I et al. How may coexisting frailty influence adherence to treatment in elderly hypertensive patients? *Int J Hypertens*. 2019; 2019: 5245184.
71. 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(1): 149-55.
72. Herrera PA, Moncada L, Defey D. Understanding non-adherence from the inside: hypertensive patients' motivations for adhering and not adhering. *Qual Health Res*. 2017; 27(7): 1023-1034.
73. Du LP, Cheng ZW, Zhang YX et al. The impact of fixed-dose combination versus free-equivalent combination therapies on adherence for hypertension: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20(5): 902-907.
74. Kawalec P, Holko P, Gawin M et al. Effectiveness of fixed-dose combination therapy in hypertension: systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2018; 14(5): 1125-1136.
75. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015; 116(6): 991-1006.
76. Neter JE, Stam BE, Kok FJ et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003; 42(5): 878-84.
77. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37(29): 2315-2381.
78. Flegal KM, Kit BK, Orplana H et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013; 309(1): 71-82.
79. Emerging Risk Factors Collaboration; Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011; 377(9771): 1085-95.
80. Paduszyńska A, Sakowicz A, Banach M et al. Cardioprotective properties of leptin in patients with excessive body mass. *Ir J Med Sci*. 2020; 189(4): 1259-1265.
81. Kenchaiah S, Narula J, Vasan RS. Risk factors for heart failure. *Med. Clin North Am*. 2004; 88(5): 1145-72.
82. Ruilope LM. Kidney dysfunction: a sensitive predictor of cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2001; 14(6 Pt 2): 213S-217S.
83. Escobar E. Hypertension and coronary heart disease. *J Hum Hypertens*. 2002; 16 Suppl 1: S61-3.

84. Ventura HO, Lavie CJ. Impact of comorbidities in hypertension. *Curr Opin Cardiol.* 2016; 31(4): 374-5.
85. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120(16): 1640-5.
86. Devereux RB, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy in hypertension: stimuli, patterns, and consequences. *Hypertens Res.* 1999; 22(1): 1-9.
87. Kahan T, Bergfeldt L. Left ventricular hypertrophy in hypertension: its arrhythmogenic potential. 2005; 91(2): 250-6.
88. Pinto E. Blood pressure and ageing. *Postgrad Med J.* 2007; 83(976): 109-14.
89. Vinyoles E, Felip A, Pujoll E et al. Clinical characteristics of isolated clinic hypertension. *J Hypertens.* 2008; 26(3): 438-45.
90. Di Giosia P, Giorgini P, Stamerra CA et al. Gender differences in epidemiology, pathophysiology, and treatment of hypertension. *Curr Atheroscler Rep.* 2018; 20(3): 13.
91. Wenger NK, Arnold A, Merz CNB. Hypertension across a woman's life cycle. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(16): 1797-1813.
92. Lima R, Wofford M, Reckelhoff JF. Hypertension in postmenopausal women. *Curr Hypertens Rep.* 2012; 14(3): 254-60.
93. Ferruci A, Pignatelli G, Sciarretta S et al. Hypertension in premenopausal women: is there any difference? *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2014; 21(3): 195-9.
94. Muiesan ML, Salvetti M, Rosei CA et al. Gender differences in antihypertensive treatment: myths or legends? *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016; 23(2): 105-13.
95. Kurpesa M, Krzemińska-Pakuła. Choroby układu krążenia – odrębności wieku podeszłego. *Aktualności Medyczne.* 2009; 2(4): 201-207.
96. Tykarski A, Widecka K, Narkiewicz K et al. Leki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Arteial Hypertens.* 2017; 21(3): 105-115.
97. Paczkowska A, Kostusiak M, Kus K et al. Analiza kosztów farmakoterapii oraz ewentualnych działań niepożądanych w populacji młodych osób chorujących na nadciśnienie tętnicze. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu.* 201; 2(39): 91-96.
98. Wilimski R, Niewada M. Koszty nieskutecznego leczenia nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze.* 2006; 10(6): 551-60.
99. Czarnecka D, Stolarz-Skrzypek K, Bednarski A. Strategie terapeutyczne u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym pozostających w opiece ambulatoryjnej w Polsce – badanie POSTER. *Folia Cardiologica.* 2015; 10(4): 242-247.

100. Wożakowska-Kapłon B, Filipiak KJ, Czarnecka D et al. Miejsce leków złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego – aktualne problemy w Polsce. Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska*. 2013; 71: 433-438.
101. Sharp ASP, Tapp RJ, McG Thom SA et al. Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy. *Eur Heart J*. 2010; 31(6): 747-52.
102. Cetin M, Erdoğan T, Kiriş T et al. Endothelial dysfunction predicted increased left atrial volume index in newly diagnosed nondiabetic hypertensive patients. *Blood Press Monit*. 2019; 25(2): 75-81.
103. Modin D, Biering-Sørensen SR, Mogelvang R et al. Prognostic value of echocardiography in hypertensive versus nonhypertensive participants from the general population. *Hypertension*. 2018; 71(4): 742-751.
104. Cacciapuoti F, Scognamiglio A, Delli Paoli V et al. Left atrial volume index as indicator of left ventricular diastolic dysfunction: comparison between left atrial volume index and tissue myocardial performance index. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2012; 20(1): 25-9.
105. Su G, Cao H, Xu S et al. Left atrial enlargement in the early stage of hypertensive heart disease: a common but ignored condition. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014; 16(3): 192-7.
106. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2017; 35(9): 1727-1741.
107. Ekström M, Hellman A, Hasselström J et al. The transition from hypertension to hypertensive heart disease and heart failure: the PREFERS hypertension study. 2020; 7(2): 737-746.
108. Mancusi C, Angeli F, Verdecchia P et al. Echocardiography in low-risk hypertensive patients. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(24): e013497.
109. Al-Hamdani IH. Estimation of serum uric acid, urea and creatinine in essential hypertensive patients. *Tikrit Medical Journal*. 2010; 16(1): 152-158.
110. Bulpitt CJ, Breckenridge. Plasma urea in hypertensive patients. *Br Heart J*. 1976; 38(7): 689-94.
111. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12(2): 218-25.
112. Brantsma AH, Bakker SJL, Hillege HL et al. Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(12): 3851-8.
113. Garg AX, Clark WF, Haynes BR et al. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int*. 2002; 61(4): 1486-94.

114. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351(13): 1296-305.
115. Eriksen BO, Stefansson VTN, Jenssen TG et al. Blood pressure and age-related GFR decline in the general population. *BMC Nephrol.* 2017; 18(1): 77.
116. SPRINT Research Group; Wright Jr JT, Williamson JD, Whelton PK et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2103-16.
117. Peralta CA, McClure LA, Scherzer R et al. Effect of intensive versus usual blood pressure control on kidney function among individuals with prior lacunar stroke: A post hoc analysis of the secondary prevention of small subcortical strokes (SPS3) randomized trial. *Circulation.* 2016; 133(6): 584-91.
118. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016; 34: 613-622.
119. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs. discontinuation because of adverse drug events – meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016; 34: 1451-1463.
120. Ettehad D, Emdin CA, Anderson SG et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016; 387: 957-967.
121. Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) protocol. Nov 1. 2012 [https://www.sprintrial.org/public/Protocol\\_Current.pdf](https://www.sprintrial.org/public/Protocol_Current.pdf)
122. Filipovsky J, Seidlerova J, Kratochvil Z et al. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press.* 2016; 25(4): 228-34.
123. Böhm M, Schumacher H, Teo KK et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017; 389: 2226–2237.
124. Böhm M, Schumacher H, Teo KK et al. Achieved diastolic blood pressure and pulse pressure at target systolic blood pressure (120-140 mmHg) and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3105-3114.
125. Wang L, Pezeshkian K, Rayamajhi S et al. Relationship between blood pressure and kidney diseases in large randomized controlled trials: secondary analyses using SPRINT and ACCORD-BP trials. *J Hum Hypertens.* 2020; Online ahead of print.
126. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F. The 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines – key messages and clinical considerations. *Eur J Intern Med.* 2020; Online ahead of print.

127. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007; 28(20):2539-50.
128. Trott DW, Harrison DG. The immune system in hypertension. *Adv Physiol Educ.* 2014; 38(1): 20-24.
129. Schiffrin E. Immune mechanisms in hypertension and vascular injury. *Clin Sci (Lond).* 2014; 126(4): 267-74.
130. Wenzel U, Turner JE, Krebs Ch et al. Immune mechanisms in arterial hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(3): 677-86.
131. McMaster W, Kirabo A, Madhur MS et al. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res.* 2015; 116(6): 1022-33.
132. Tanase DM, Gosav EM, Radu S et al. Arterial hypertension and interleukins: potential therapeutic target or future diagnostic marker? *Int J Hypertens.* 2019; 2019: 3159283
133. De Ciuceis K, Amiri F, Brassard P et al. Reduced vascular remodeling, endothelial dysfunction, and oxidative stress in resistance arteries of angiotensin II-infused macrophage colony-stimulating factor-deficient mice: evidence for a role in inflammation in angiotensin-induced vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25(10): 2106-13.
134. Ko EA, Amiri F, Pandey NR et al. Resistance artery remodeling in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension is dependent on vascular inflammation: evidence from m-CSF-deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292(4): H1789-95.
135. Santisteban MM, Ahmari N, Marulanda Carvajal J et al. Involvement of bone marrow cells and neuroinflammation in hypertension. *Circ Res.* 2015; 117(2): 178-191.
136. Saleh MA, McMaster WG, Wu J et al. Lymphocyte adaptor protein LNK deficiency exacerbates hypertension and end-organ inflammation. *J Clin Invest.* 2015; 125(3): 1189-202.
137. Zapolska-Downar D, Siennicka A, Chelstowski K et al. Is there an association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and functional activation of monocytes and macrophage in young patients with essential hypertension? *J Hypertens.* 2006; 24(8): 1565-73.
138. Siedlinski M, Jozefczuk E, Xu X et al. White blood cells and blood pressure: a Mendelian randomization study. *Circulation.* 2020; 141(16): 1307-1317.
139. Selcuk M, Yildirim E, Saylik F. Comparison of monocyte with high density lipoprotein cholesterol ratio in dipper and nondipper hypertensive patients. *Biomark Med.* 2019; 13(15): 1289-1296.
140. Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H et al. Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(3): 828–34.

141. Liu D, Jiang F, Shan Z et al. A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure. *J Hum Hypertens*. 2010; 24(2): 134-8.
142. Gu Y, Zheng L, Zhang Q et al. Relationship between thyroid function and elevated blood pressure in euthyroid adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018; 20(10): 1541-1549.
143. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK et al. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65(4): 486-91.
144. Åsvold BO, Bjørø T, Nilsen TIL, et al. Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(3): 841-5.
145. Cai Y, Ren Y, Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertens Res* 2011; 34(10): 1098–105.
146. Iwen KA, Schröder E, Brabant G. Thyroid hormones and the metabolic syndrome. *Eur Thyroid J*. 2013; 2(2): 83-92.
147. Abdi H, Gharibzadeh S, Tasdighi E et al. Associations between thyroid and blood pressure in euthyroid adults: a 9-year longitudinal study. *Horm Metab Res*. 2018; 50(3): 236-241.
148. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J*. 2011; 32(17): 2143-52.