

Zmiany jakości życia chorych z nadciśnieniem tętniczym po zastąpieniu krótkodziałającej nifedypiny przez amlodypinę*

Changes in the Quality of Life of Hypertensives after Replacing Short-acting Nifedipine with Amlodipine

Summary

Background The purpose of the study was to evaluate the quality of life (QoL), tolerance and satisfaction with the therapy among hypertensive patients receiving amlodipine, which replaced nifedipine.

Material and methods The study population consisted of 230 patients (121 men and 109 women) receiving short-acting nifedipine (mean dose 30,1 mg daily) for at least 3 months in mono- or polytherapy, with SBP not exceeding 180 mm Hg and DBP 105 mm Hg. Nifedipine was replaced with amlodipine in a dose of 5 mg daily — the treatment was continued for 12 weeks. In those patients in whom DBP > 90 mm Hg and/or SBP > 160 mm Hg was found at 6 weeks, the dose of amlodipine was increased to 10 mg daily. The quality of life was evaluated twice: before and after amlodipine therapy using the Psychological General Well Being Index (PGWB). Additionally the patients evaluated tolerance and satisfaction with previous nifedipine and amlodipine therapy using a separate questionnaire.

Results The replacement of short-acting nifedipine with amlodipine resulted in blood pressure normalisation


(BP < 140/90 mm Hg) in 61% of the patients (*vs* 19% on nifedipine) and a significant improvement of quality of life in 83% of patients. After 12-week amlodipine treatment DBP below 90 mm Hg was achieved in 92% of the patients (*vs* 47% on nifedipine). SBP decrease was greater after amlodipine in women than in men. The total index of the PGWB improved significantly in both sexes ($p < 0,01$) after 12 weeks on amlodipine. The highest quality of life was observed in patients with the lowest BP after amlodipine and in those who all the time received amlodipine 5 mg daily. The responders ranked amlodipine tolerance significantly higher than nifedipine and they were satisfied more with amlodipine than during previous treatment with nifedipine.

Conclusion The replacement of short-acting nifedipine with amlodipine provides a better control of arterial BP and improves significantly the quality of life, irrespective of sex, age, duration and severity of hypertension as well as the number of hypotensive drugs administered.

key words: hypertension, quality of life, amlodipine, nifedipine

Arterial Hypertension 2001, vol. 5, no 2, pages 103–113.

Adres do korespondencji: dr med. Marek Klocek
I Klinika Kardiologii Collegium Medicum UJ
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
tel.: (012) 421–36–40, faks: (012) 421–37–32

 Copyright © 2001 Via Medica, ISSN 1428–5851

*W programie oceny jakości życia wykonanym w latach 1997–1999 wzięły udział 4 ośrodki regionalne, które koordynowały pracę 31 lekarzy. Były to: I Klinika Kardiologii CMUJ w Krakowie (7 badaczy/51 chorych), Klinika Nadciśnienia Tętniczego AM w Poznaniu (12 badaczy/100 chorych), Klinika Chorób Wewnętrznych CMKP w Warszawie (9 badaczy/67 chorych) oraz Klinika Chorób Wewnętrznych CSK WAM w Warszawie (3 badaczy/12 chorych).

Wstęp

Nowoczesne leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego ma charakter zindywidualizowany. Przy doborze leków uwzględnia się nie tylko wartość ciśnienia tętniczego krwi, ale także obecność powikłań nadciśnienia i współwystępujące schorzenia. Jednak pomimo wielkiego wyboru leków skutecznie obniżających ciśnienie tętnicze krwi kontrola nadciśnienia tętniczego w populacji jest

wciąż niezadowolająca [1]. Jednym z najważniejszych powodów tego stanu rzeczy jest brak współpracy chorego w procesie leczenia, wynikający między innymi z wpływu leczenia farmakologicznego na jakość życia chorych [2–6].

Jakość życia (QoL — *quality of life*) jest obecnie, obok efektu hipotensyjnego czy korygowania zaburzeń hemodynamicznych i metabolicznych, coraz powszechniej wprowadzanym kryterium oceny leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia. Świadczy o tym wiele publikacji z dużych programów badawczych, takich jak MRC (*Medical Research Council study*), TAIM (*Trial of Antihypertensive Interventions and Management*), TOMHS (*Treatment Of Mild Hypertension Study*), a ostatnio HOT (*Hypertension Optimal Treatment study*) [7] i SYST-EUR (*Systolic hypertension-Europe*) [8].

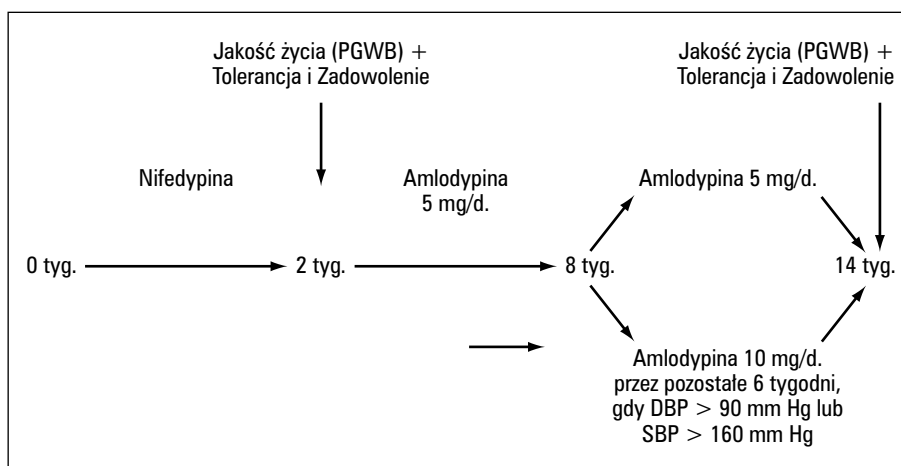
Dzięki badaniom dotyczącym wpływu leków hipotensyjnych na jakość życia chorych otrzymano wiele istotnych informacji pozwalających na indywidualizację terapii, uwzględniając opinię chorego. Wykazano bowiem, że stosowane leki hipotensyjne wyraźnie różnią się pod względem wpływu na samopoczucie chorego, który nie ogranicza się tylko do możliwości wystąpienia działań niepożądanych związanych z danym lekiem. Trafny wybór leku wpływa więc na współpracę chorego w czasie terapii, przestrzeganie przez niego zaleceń lekarskich, funkcjonowanie w pracy i rodzinie, samopoczucie i sprawność psychofizyczną. Idealna terapia nadciśnienia tętniczego powinna zatem nie tylko wydłużać życie chorego, ale i poprawiać jego samopoczucie.

Przegląd wielu randomizowanych badań klinicznych, oceniających wpływ terapii hipotensyjnej na jakość życia chorych, pozwala stwierdzić, że nowe

generacje leków (zwłaszcza długodziałających) nie upośledzają jakości życia. Badanie TOMHS [9], porównujące różne rodzaje farmakoterapii z placebo, wykazało poprawę QoL niezależnie od zastosowanego leku. Jakość życia u leczonych blokerami kanałów wapniowych była przedmiotem wielu opracowań [10]. Jednak dotychczas istnieje tylko jedno opracowanie porównujące nifedypinę (o przedłużonym działaniu — GITS) z amlodypiną pod względem jakości życia [11]. Wobec rozpowszechnionego w Polsce (w czasie prowadzenia badania) stosowania krótkodziałającej nifedypiny, celem niniejszego badania była ocena jakości życia, tolerancji i zadowolenia z terapii u chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych dotychczas krótkodziałającą nifedypiną po zmianie tego leku na amlodypinę.

Materiał i metody

Badanie miało charakter otwarty i przeprowadzono je według jednolitego protokołu [12]. Do badania kwalifikowano osoby powyżej 18 rż., leczone hipotensyjnie krótkodziałającą nifedypiną przez co najmniej 3 miesiące w mono- lub politerapii, z wartościami ciśnienia skurczowego (SBP — *systolic blood pressure*) nieprzekraczającymi 180 mm Hg, a ciśnienia rozkurczowego (DBP — *diastolic blood pressure*) nie większymi niż 105 mm Hg (po 2 tygodniach obserwacji) (ryc. 1). Badaniem jakości życia objęto 230 osób (121 mężczyzn i 109 kobiet) — średnia wieku $56,4 \pm 12,9$ lat. Średni czas trwania nadciśnienia tętniczego wynosił $9,5 \pm 7,0$ lat, a wskaźnik masy ciała (BMI — *body mass index*) był równy $27,8 \pm 4,5$ kg/m². Pacjentów kwalifikowano według ko-



Rycina 1. Plan badania i schemat oceny jakości życia

Figure 1. The schedule of assessment of the quality of life

lejności wizyt w danym ośrodku. Nie stosowano żadnych warunków selekcji przy wyborze chorych do badania jakości życia.

Większość chorych (59,1%) charakteryzowała się II stopniem nadciśnienia według klasyfikacji WHO [13] (I stopień — 17,8%, III stopień — 23,1%). Wszystkich chorych leczono uprzednio krótkodziałającą nifedypiną w dawce dziennej wynoszącej 10–40 mg, średnio 30,1 mg/d. (75,7% — badanych otrzymywało 30 mg nifedypiny, 18,3% — 20 mg, 2,1% — 10 mg i 3,9% — 40 mg). Nifedypinę stosowano w monoterapii u 20% badanych włączonych do programu, pozostałych chorych poddano skojarzonej terapii hipotensyjnej (2 leki — 39,1%, 3 leki — 31,7%, 4 i więcej leków — 9,2%).

Wywiad obejmował dane dotyczące czasu trwania nadciśnienia, występowania powikłań choroby i współistniejących schorzeń, aktualnego leczenia hipotensyjnego (w tym czas zażywania i dawkę nifedypiny), a także inne stosowane leki. Po włączeniu do programu badani przez 2 tygodnie kontynuowali dotychczasowe leczenie hipotensyjne (ryc. 1).

Następnie nifedypinę zastępowano amlodypiną (Norvasc) w pojedynczej dawce 5 mg/d. — takie leczenie stosowano przez 12 tygodni. Przy utrzymujących się wartościach DBP > 90 mm Hg lub SBP > 160 mm Hg po pierwszych 6 tygodniach leczenia amlodypiną dawkę leku zwiększano do 10 mg/d. na pozostałe 6 tygodni. Pomiar ciśnienia tętniczego krwi

wykonywano podczas wizyt za pomocą sfigmomanometru rtęciowego w warunkach standardowych.

Jakość życia badanych oceniano dwukrotnie — po zakończeniu leczenia nifedypiną i po 12 tygodniach leczenia amlodypiną (schemat 1). Oceny jakości życia dokonano za pomocą standaryzowanego kwestionariusza wypełnianego przez badanych: Psychologicznego Wskaźnika Dobrego Samopoczucia (PGWB — *Psychological General Well Being Index*) [7, 14–16].

Psychologiczny Wskaźnik Dobrego Samopoczucia składa się z 22 pytań dotyczących ostatniego tygodnia; na każde z nich pacjent odpowiada, stosując 6-punktową skalę. Minimalna liczba punktów, jaką można uzyskać (wg odpowiedniego klucza), wynosi 22, a maksymalna 136 — wartości te oznaczają odpowiednio najniższy i najwyższy poziom jakości życia i nazywane są całkowitym wskaźnikiem jakości życia (*total PGWB index*). Dodatkową zaletą PGWB jest możliwość uzyskania danych o 6 zmiennych (zwanych w teście podskalami): Lęk, Depresja, Samokontrola, Samopoczucie, Zdrowie i Witalność [17]. Kwestionariusz jest bardzo przydatny w warunkach ambulatoryjnych, a jego wypełnienie zajmuje 5–15 min.

Oprócz testu PGWB badani oceniali tolerancję i zadowolenie z terapii, zarówno nifedypiną, jak i amlodypiną, za pomocą ankiety dołączonej do protokołu (ryc. 2). Ankieta zawierała 2 skale: „niezależną” dla nifedypiny i „zależną” dla amlodypiny. Dla skali niezależnej ustalono stałą punktację, według

| Ocena tolerancji i zadowolenia z terapii | | | |
|--|--|---|---------------------------------------|
| Tolerancja | | | |
| Nifedypina | | | |
| 2 | 3 | 4 | 5 |
| <input type="checkbox"/> Brak | <input type="checkbox"/> Mierna | <input checked="" type="checkbox"/> Dobra | <input type="checkbox"/> Bardzo dobra |
| Amlodypina (po 12 tygodniach leczenia) | | | |
| <input type="checkbox"/> Znacznie lepsza | <input checked="" type="checkbox"/> Lepsza | <input type="checkbox"/> Taka sama | <input type="checkbox"/> Gorsza |
| Zadowolenie | | | |
| Nifedypina | | | |
| 2 | 3 | 4 | 5 |
| <input type="checkbox"/> Brak | <input type="checkbox"/> Mierne | <input type="checkbox"/> Dobre | <input type="checkbox"/> Bardzo dobre |
| Amlodypina (po 12 tygodniach leczenia) | | | |
| <input type="checkbox"/> Znacznie lepsze | <input type="checkbox"/> Lepsze | <input type="checkbox"/> Takie samo | <input type="checkbox"/> Gorsze |
| Na przykład: badany zaznaczył, że „dobrze” tolerował nifedypinę i „lepiej” amlodypinę. Za pierwszą odpowiedź otrzymał 4 punkty, a za drugą 5, gdyż w tym przypadku liczenie od kategorii „taka sama” zaczynało się od 4 punktów. | | | |

Rycina 2. Ankieta oceny tolerancji i zadowolenia z terapii

Figure 2. The questionnaire for assessment of tolerance and satisfaction with therapy

której oceniano odpowiedzi badanych (2–5 punktów). Skala zależna odnosiła się zawsze do porównania leczenia amlodypiną z uprzednio stosowanym leczeniem nifedypiną. Uznano, że odpowiedź badanego na tej skali należy odnosić do wcześniejszej oceny na skali niezależnej, przyznając identyczną liczbę punktów, jeśli badany odpowiedział „taka sama” i odpowiednio większą lub mniejszą liczbę punktów, jeśli wybrał inne opcje. Zakres skali zależnej dla wszystkich możliwych przypadków odpowiedzi na skali niezależnej wynosił zatem 1–7 punktów.

Analizy statystyczne

Z dotychczas przeprowadzonych badań populacyjnych wynika, że za istotne należy przyjąć zmiany w uzyskanej punktacji testu PGWB wynoszące więcej niż $\pm 2\%$ wyniku wyjściowego [17]. Zmianę w granicach do $\pm 2\%$ wskaźnika całkowitego testu PGWB obserwujemy się bez leczenia, jeśli test jest powtarzany w odstępie 6–16 tygodni. Jest to tak zwany *sequence effect*, który oznacza, że dla testu PGWB zmiany w granicach $\pm 2\%$ wskaźnika ogólnego należy uważać za nieistotne z klinicznego punktu widzenia. Z tego powodu za minimalne kryterium poprawy przyjęto $+5,4\%$ wartości indeksu uzyskanego w czasie pierwszej oceny QoL za pomocą PGWB, czyli wartość ≥ 5 punktów. Za kryterium pogorszenia przyjęto $2,2\%$ wartości wyjściowej całkowitego wskaźnika PGWB, czyli ≥ 2 punktów.

Po dokonaniu oceny podstawowych parametrów rozkładu badanych cech analizowano normalność ich rozkładu (dla zmiennych o liczebności > 30 normalność rozkładu oceniano testem zgodności chi-kwadrat, a dla zmiennych o liczebności < 30 — testem Shapiro-Wilka). Do badania różnic rozkładów cech stosowano test t-Studenta dla prób zależnych i niezależnych, test Wilcoxon dla prób zależnych i niezależnych, test Mc Nemary, a także test F oraz test Levene'a do sprawdzenia jednorodności wariancji. Ponadto dla prób niezależnych stosowano test Cochran-Coxa i test χ -kwadrat. Oceny zależności pomiędzy cechami dokonano na podstawie współczynnika korelacji Pearsona oraz Spearmana. Za znamienne statystycznie przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

Dane demograficzne i kliniczne

Badana grupa obejmowała 230 osób — $52,6\%$ mężczyzn i $47,4\%$ kobiet. Mężczyźni byli młodsi od kobiet ($53,8 \pm 8,2$ lata *vs.* $59,4 \pm 8,9$ lat, $p < 0,01$)

oraz częściej zażywali mniejsze dawki nifedypiny. Kobiety częściej niż mężczyźni były leczone diuretykami, nitrataми oraz lekami uspokajającymi i nasennymi, a także częściej występowała u nich choroba niedokrwienna serca (tab. I).

Wpływ hipotensyjny amlodypiny

Spośród 230 badanych 181 ($78,7\%$) osób ukończyło 12-tygodniowy cykl leczenia, zażywając 5 mg, a 49 ($21,3\%$) osób, przyjmując 10 mg amlodypiny na dobę. Nie stwierdzono zmian w częstości stosowania innych leków hipotensyjnych.

Wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego istotnie się obniżyły po leczeniu amlodypiną, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet (tab. II). Nie stwierdzono różnic między płciami w wielkości bezwzględnej redukcji DBP, natomiast redukcja SBP była znamienne większa w grupie kobiet.

Na początku badania tylko $19,1\%$ leczonych nifedypiną charakteryzowało się ciśnieniem tętniczym krwi $< 140/90$ mm Hg (tab. III). Zamiana nifedypiny na amlodypinę spowodowała, że ciśnienie tętnicze poniżej $140/90$ mm Hg stwierdzono u 141 ($61,3\%$) leczonych, w tym u $48,9\%$ kobiet (średnia $131,6/80,1$ mm Hg) i $51,1\%$ mężczyzn (średnia $132,8/81,3$ mm Hg).

Łączna liczba badanych z wartościami DBP < 90 mm Hg po 12-tygodniowym leczeniu amlodypiną (tab. III) wyniosła 211 osób ($91,7\%$), a z wartościami SBP < 140 mm Hg — 146 ($63,5\%$). Osoby, u których nie udało się uzyskać SBP < 140 mm Hg po leczeniu amlodypiną (grupa C i D w tab. III), charakteryzowały się istotnie niższymi średnimi wartościami SBP niż podczas leczenia nifedypiną.

Złą kontrolę zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego, stwierdzono u $6,1\%$ leczonych amlodypiną (*vs.* $47,4\%$ leczonych nifedypiną — grupa D w tab. III).

Ogólna jakość życia

Średni wskaźnik jakości życia (PGWB *index*) dla całej grupy osób leczonych nifedypiną wyniósł $91,8 \pm 15,9$ punktów (95% CI: 89,7–93,9 punktów) i był wyższy u mężczyzn. Pod wpływem stosowania amlodypiny *total* PGWB *index* wzrósł istotnie ($p < 0,01$) u obu płci. Średni wskaźnik PGWB dla całej grupy po leczeniu amlodypiną wyniósł $101,3 \pm 15,1$ punktów (95% CI: 99,4–103,3 punktów), przy czym zanikła statystyczna różnica w ogólnej jakości życia między płciami, stwierdzana podczas leczenia nifedypiną.

Jak wynika z danych przedstawionych w tabeli IV, jakość życia po leczeniu amlodypiną poprawiła się u 190 chorych ($82,6\%$), pozostała bez zmian u 15 ($6,5\%$) i pogorszyła się u 25 ($10,9\%$) pacjentów w stosunku do badania wyjściowego.

Tabela I. Porównanie parametrów demograficznych i klinicznych w grupie mężczyzn i kobiet**Table I.** A comparison of demographic and clinical characteristics in males and females

| | Mężczyźni | Kobiety | p |
|--|------------------|----------------|----------|
| Liczebność | 121 | 109 | 0,01 |
| Wiek (lata) | 53,8 ± 8,2 | 59,4 ± 8,9* | 0,0004 |
| Czas trwania nadciśnienia (lata) | 8,8 ± 3,1 | 10,1 ± 2,9 | NS |
| BMI [kg/m ²] | 27,6 | 28,2 | NS |
| Stopień nadciśnienia według WHO | 1,98 | 2,07 | NS |
| Zawał serca przebyty (%) | 8,5 | 3,7 | NS |
| Choroba niedokrwienna serca bez zawału (%) | 24,8 | 34,9* | 0,05 |
| Cukrzyca (%) | 11,6 | 8,3 | NS |
| Astma oskrzelowa (%) | 2,5 | 4,6 | NS |
| Średnia liczba leków hipotensyjnych zażywanych na początku badania | 2,31 | 2,24 | NS |
| Monoterapia nifedypiną (%) | 20,7 | 19,3 | NS |
| Średnia dawka nifedypiny (mg/d.) | 28,1 | 29,8* | 0,02 |
| Leki β-adrenolityczne (%) | 38,0 | 33,0 | NS |
| Diuretyki (%) | 16,5 | 27,5* | 0,02 |
| Inhibitory ACE (%) | 29,8 | 27,5 | NS |
| Pozostałe leki hipotensyjne (%) | 5,6 | 7,3 | NS |
| Leki hipolipemizujące (%) | 9,9 | 6,4 | NS |
| Leki antyarytmiczne (%) | 2,5 | 0,9 | NS |
| Naparstnica (%) | 0 | 3,7 | NS |
| Kwas acetylosalicylowy (%) | 10,7 | 10,1 | NS |
| Nitraty (%) | 23,1 | 33,2* | 0,05 |
| Steroidy (%) | 1,7 | 3,7 | NS |
| Leki uspokajające i nasenne (%) | 8,3 | 20,2* | 0,005 |

*p < 0,01

Tabela II. Wartości ciśnienia tętniczego i jakość życia w okresie leczenia nifedypiną i amlodypiną**Table II.** Mean BP and quality of life values during treatment with nifedipine and amlodipine

| | Mężczyźni | Kobiety | p |
|---|------------------|----------------|----------|
| Liczebność | 121 | 109 | 0,01 |
| SBP w czasie terapii nifedypiną [mm Hg] | 152,1 ± 15,1 | 154,6 ± 15,9 | NS |
| DBP w czasie terapii nifedypiną [mm Hg] | 92,6 ± 5,4 | 91,4 ± 5,6 | NS |
| SBP po leczeniu amlodypiną [mm Hg] | 139,3 ± 11,2** | 138,2 ± 12,1** | NS |
| DBP po leczeniu amlodypiną [mm Hg] | 84,0 ± 3,1** | 82,0 ± 3,4** | 0,02 |
| Redukcja SBP/DBP [mm Hg] po 12 tyg. stosowania amlodypiny | 12,8/8,6 | 16,4***/9,4 | ***0,01 |
| Wskaźnik PGWB po leczeniu nifedypiną (pkt.) | 94,0 | 89,3 | 0,02 |
| Wskaźnik PGWB po leczeniu amlodypiną (pkt.) | 102,0* | 99,1* | NS |

*p < 0,01 — nifedypina vs amlodypina; **p < 0,001 — nifedypina vs amlodypina; ***mężczyźni vs kobiety

Tabela III. Wartości ciśnienia tętniczego krwi i indeksu PGWB po leczeniu nifedypiną i amlodypiną w zależności od stopnia kontroli ciśnienia skurczowego i rozkurczowego (grupy A–D)

Table III. Blood pressure values and PGWB indexes after treatment with nifedipine and amlodipine in relation to the degree of blood pressure control (groups A–D)

| Wartości SBP i DBP [mm Hg] | Liczba badanych (%) | | Średnie SBP/DBP [mm Hg] | | Średni wskaźnik PGWB (pkt.) | |
|-------------------------------|------------------------|------------|---|--|--|---|
| | Nifedypina | Amlodypina | Nifedypina | Amlodypina | Nifedypina | Amlodypina |
| A: SBP < 140 i DBP < 90 | 44 (19,1) | 141 (61,3) | 130,7/81,8 | 132,2/80,7 | 96,3 ± 17,2 | 103,2 ± 14,5** |
| B: SBP < 140 i DBP > 90 | 13 (5,7) | 5 (2,2) | 137,5/96,5 | 136,8/96,0 | 94,2 ± 19,2 | 89,6 ± 14,7 |
| C: SBP > 140 i DBP < 90 | 64 (27,8) | 70 (30,4) | 154,6/84,8 | 149,1*/84,2 | 92,9 ± 14,3 | 99,9 ± 14,0** |
| D: SPB > 140 i DBP > 90 | 109 (47,4) | 14 (6,1) | 162,3/98,7 | 153,6*/96,3 | 89,0 ± 15,7 | 93,2 ± 14,9 |
| | | | DBP: A vs. B: p = 0,0001 A vs. C: p = 0,02 pozostałe nieistotne | DBP: A vs. B: p = 0,0001 A vs. C: p = 0,003 pozostałe nieistotne | PGWB: A vs. D: p = 0,01 pozostałe nieistotne | PGWB: A vs. B: p = 0,01 A vs. D: p = 0,007 B vs. C: p = 0,05 C vs. D: p = 0,05 pozostałe nieistotne |

*SBP — nifedypina vs amlodypina (p < 0,002); **PGWB — nifedypina vs amlodypina (p < 0,005)

Tabela IV. Zmiany w indeksie PGWB w zależności do dawki amlodypiny i osiągniętych wartości ciśnienia tętniczego krwi

Table IV. Changes in the total PGWB index and its relation to the dose of amlodipine and blood pressure achieved

| Zmiana QOL | Liczebność grupy (n = 230) | Dawki amlodypiny (5/10 mg) | Średnia dawka amlodypiny (mg/d.) | SBP (mm Hg ± SD) | DBP (mm Hg ± SD) |
|-------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Poprawa | 190 | 150/40 | 6,05 | 131,9 ± 11,8* | 83,0 ± 7,0 |
| Brak zmian | 15 | 10/5 | 6,66 | 136,3 ± 13,2 | 83,3 ± 6,8 |
| Pogorszenie | 25 | 21/4 | 5,80 | 139,7 ± 15,6 | 84,5 ± 6,4 |

*p < 0,01 — poprawa vs pogorszenie

Zmiany (± SD) w ogólnym wskaźniku PGWB po leczeniu amlodypiną wyniosły: w grupie osób, u których jakość życia się poprawiła: +13,2 (± 9,4) punkta (tj. +14,4% wartości wyjściowej), a w grupie, w której jakość życia się pogorszyła: -10,2 (± 8,0) punkta (tj. -11,1% wartości wyjściowej). Tak zwany grupowy rozmiar efektu QOL (*group effect size*) wynosił odpowiednio 10,9 i 1,1 punkta, a zatem całkowity efekt zamiany nifedypiny na amlodypinę w całej grupie leczonej (różnica efektów grupowych) był dodatni dla jakości życia, równy +9,8 punkta (95% CI: 8,4–11,6), czyli około 10% wartości wyjściowych.

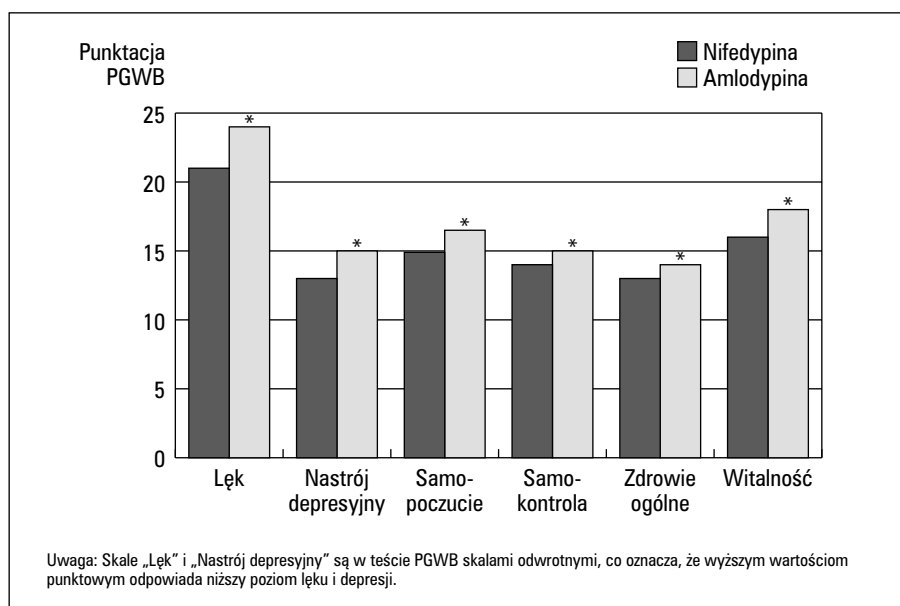
Podskale kwestionariusza PGWB

Mężczyźni i kobiety z nadciśnieniem tętniczym leczeni nifedypiną różnili się nie tylko wartościami *total PGWB index*. Mężczyźni charakteryzowali się

mniejszą skłonnością do depresji, większą witalnością, a także czuli się zdrowsi. U obu płci doszło do znamiennej poprawy po leczeniu amlodypiną we wszystkich 6 podskalach ocenianych przez test PGWB (ryc. 3), jednakże kobiety w dalszym ciągu cechowały się nieco mniejszą witalnością niż mężczyźni. Znikła natomiast różnica między płciami w podskalach „Depresja” i „Poczucie zdrowia”.

Czynniki wpływające na jakość życia

Jakość życia chorych leczonych nifedypiną była najwyższa u osób z ciśnieniem tętniczym krwi < 140/90 mm Hg (średnia: 96,3 pkt. w PGWB). Nieprawidłowe wartości zarówno SBP, jak i DBP podczas leczenia nifedypiną wiązały się z niższym wskaźnikiem PGWB. Najwyższa jakość życia na końcu badania cechowała chorych, u których DBP wyniosło



Rycina 3. Zmiany w podskalach testu PGWB po 12 tygodniach leczenia amlodypiną

Rycina 3. Changes in the PGWB sub-scales after 12-week treatment with amlodipine

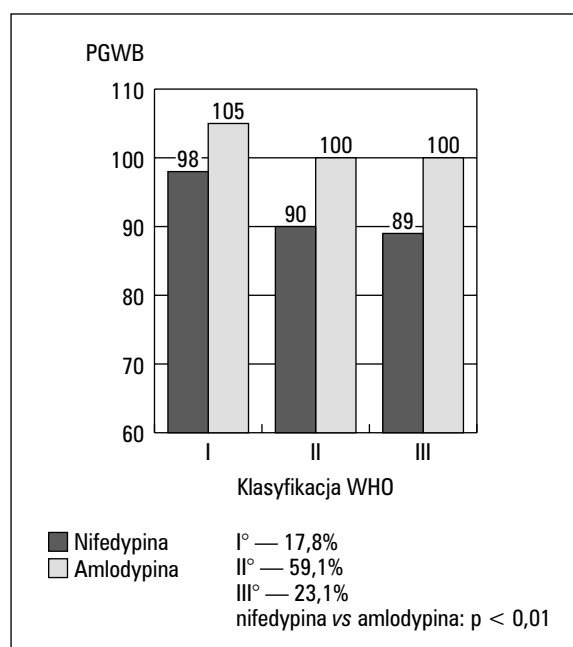
< 90 mm Hg (tab. III). Stwierdzone po 12 tygodniach leczenia amlodypiną różnice w wartościach SBP nie miały tak istotnego wpływu na poziom jakości życia, pod warunkiem uzyskania DBP < 90 mm Hg.

Wyższym poziomem jakości życia charakteryzowały się osoby, którym nie zwiększono w czasie badania dawki amlodypiny. Osoby, u których zwiększono ją do 10 mg, charakteryzowały się niższą jakością życia ($p < 0,02$). Jak już wspomniano, zwiększenia dawki amlodypiny z 5 do 10 mg/d. wymagało 49 chorych (21% osób z grupy, w której zaobserwowano poprawę jakości życia, 33% w grupie bez poprawy i 16% w grupie osób informujących o pogorszeniu się ich jakości życia).

Najniższe wartości ciśnienia tętniczego krwi (średnia około 132/83 mm Hg) po leczeniu amlodypiną występowały u osób, u których odnotowano poprawę jakości życia, najwyższe (średnia około 140/84,5 mm Hg) — u osób z zaobserwowanym pogorszeniem QoL ($p < 0,001$). Te ostatnie cechowała ponadto większa zmienność SBP, wyrażona wartością odchylenia standardowego. Chorzy, którzy ukończyli program, porzeczając na 5 mg amlodypiny, osiągnęli niższe końcowe wartości SBP i DBP (138/83 mm Hg) w porównaniu z osobami przyjmującymi 10 mg amlodypiny (146/87 mm Hg; dla SBP $p < 0,001$, a dla DBP $p < 0,01$).

Jednym z czynników wpływających na poziom jakości życia chorych na nadciśnienie tętnicze jest zaawansowanie choroby. W badaniu wyjściowym stwierdzono odwrotną zależność między poziomem

QoL a stopniem nadciśnienia tętniczego. Po leczeniu amlodypiną obserwowano podobną poprawę w zakresie jakości życia, niezależną od stopnia zaawansowania nadciśnienia (ryc. 4).



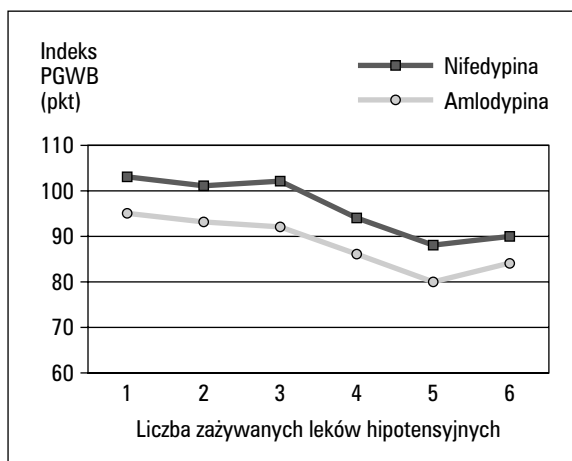
Rycina 4. Zmiany w jakości życia u chorych leczonych nifedypiną i amlodypiną w zależności od stopnia zaawansowania nadciśnienia (wg klasyfikacji WHO [16])

Figure 4. Changes in the quality of life in relation to the severity of hypertension acc. to WHO in hypertensives treated with nifedipine or amlodipine

Leczenie za pomocą amlodypiny poprawiło jakość życia chorych, zarówno leczonych uprzednio nifedypiną w monoterapii, jak i leczonych w sposób skojarzony. Zastąpienie nifedypiny przez amlodypinę wpłynęło na podniesienie się jakości życia u osób leczonych 2 lub 3 lekami hipotensyjnymi z kategorii „średnia” (91–100 punktów w PGWB) do „dobra” jakość życia (101–110 punktów w PGWB), a leczonych ≥ 4 lekami z kategorii „dostateczna” do „średnia” jakość życia (ryc. 5).

Nie stwierdzono zależności między jakością życia a wiekiem, czasem trwania nadciśnienia oraz BMI (tab. V). Występowaniu tendencji zależności (0,15–0,22) między wyjściową jakością życia a płcią (dodatnia dla płci męskiej), stopniem nadciśnienia według WHO (ujemna) oraz wysokością SBP (ujemna) towarzyszył brak związku między QoL a przyjmowaną dawką nifedypiny.

Wyższa jakość życia po leczeniu amlodypiną charakteryzowała chorych, którzy przyjmowali niewielką liczbę leków hipotensyjnych, amlodypinę w dawce 5 mg i osiągnęli niższe wartości SBP. Analiza regresji dla całej grupy osób badanych nie wykazała związku między QoL a wartościami DBP, zarówno podczas



Rycina 5. Wpływ amlodypiny na jakość życia w zależności od liczby zażywanych leków hipotensyjnych

Figure 5. The effect of amlodipine on the quality of life in relation to the number of hypotensive drugs consumed daily

leczenia nifedypiną, jak i amlodypiną. Związek ten był jednak wyraźny w podgrupie osób leczonych amlodypiną, u których DBP wynosiło < 90 mm Hg (grupy A i C — tab. III).

Tabela V. Czynniki wpływające ocenę jakości życia (korelacja porządku rang Spearmana)

Table V. Factors influencing assessment of the quality of life (Spearman rank order correlation)

| | Wyjściowa jakość życia (ogólny wskaźnik PGWB) średnia 91,8 pkt. | Jakość życia po leczeniu amlodypiną (ogólny wskaźnik PGWB) średnia 101,3 pkt. |
|-----------------------------|---|--|
| Płeć męska | 0,15* | 0,08 |
| Wiek | -0,07 | -0,01 |
| Czas trwania nadciśnienia | -0,11 | -0,05 |
| Stopień nadciśnienia (WHO) | -0,15* | -0,08 |
| BMI | -0,11 | -0,08 |
| Liczba leków hipotensyjnych | -0,12 | -0,16* |
| Dawka nifedypiny | 0,05 | — |
| SBP po leczeniu nifedypiną | -0,18* | — |
| DBP po leczeniu nifedypiną | -0,03 | — |
| Dawka amlodypiny | — | -0,15* |
| SBP po leczeniu amlodypiną | — | -0,20* |
| DBP po leczeniu amlodypiną | — | -0,12 |
| Tolerancja nifedypiny | 0,22* | — |
| Zadowolenie z nifedypiny | 0,15* | — |
| Tolerancja amlodypiny | — | 0,24* |
| Zadowolenie z amlodypiny | — | 0,25* |

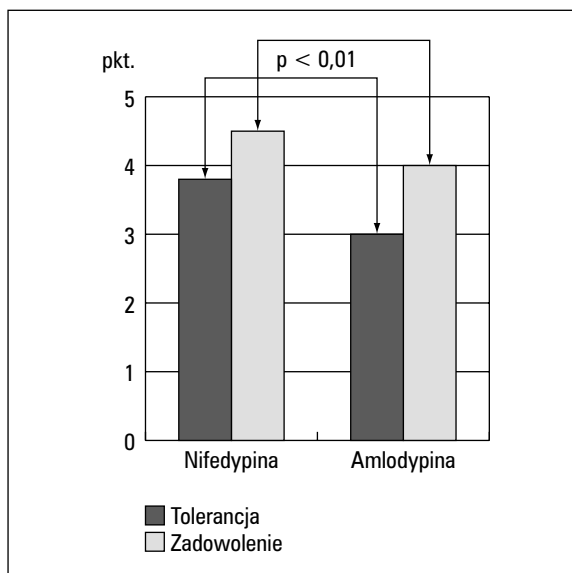
*Korelacje są istotne z $p < 0,05$

Tolerancja i zadowolenie z terapii

Oceniane przez badanych za pomocą osobnej ankiety „Tolerancja” i „Zadowolenie” z terapii nifedypiną plasowały się w zakresie wartości średnich (odpowiednio 3,7 i 3,4 punkta). Badani lepiej oceniali tolerancję amlodypiny i byli z niej bardziej zadowoleni (ryc. 6). Średnia ocen tolerancji i zadowolenia z terapii amlodypiną mieściła się między oceną dobrą a bardzo dobrą (odpowiednio 4,5 i 4,8 punkta).

Czynniki wpływające na tolerancję i zadowolenie z terapii nifedypiną oraz amlodypiną zawarto w tabeli VI. Z tolerancją nifedypiny nie były związane żadne z ocenianych parametrów demograficznych i klinicznych. Pacjenci chętniej wyrażali swoje zadowolenie z terapii tym lekiem, jeśli charakteryzowali się niższymi wartościami SBP i DBP oraz zażywali mniej dodatkowych leków hipotensyjnych.

Lepszą tolerancję amlodypiny częściej zgłaszali chorzy starsi i z dłuższym wywiadem w kierunku nadciśnienia oraz ci, którzy osiągnęli niższe wartości DBP na końcu badania. Podobnie, bardziej zadowolone z terapii amlodypiną były osoby starsze, z niższymi wartościami DBP na końcu badania, a ponadto pacjenci z niższym BMI i z większymi powikłaniami nadciśnienia tętniczego. Liczba zażywanych dodatkowo leków hipotensyjnych nie wpływała na zadowolenie z terapii amlodypiną. Płeć oraz dawki leków nie miały wpływu na tolerancję i zadowolenie z leczenia.



Rycina 6. Porównanie tolerancji i zadowolenia z terapii nifedypiną i amlodypiną

Figure 6. Comparison of tolerance and satisfaction with therapy with nifedipine vs. amlodipine

Podsumowanie

Przeprowadzone badanie porównawcze wykazało, że zastąpienie krótkodziałającej nifedypiny przez amlodypinę doprowadziło do normalizacji ciśnienia tętniczego.

Tabela VI. Czynniki wpływające na tolerancję i zadowolenie z terapii nifedypiną i amlodypiną (korelacja porządku rang Spearmana)

Table VI. Factors influencing tolerance and satisfaction with nifedipine and amlodipine treatment (Spearman rank order correlation)

| | Tolerancja | | Zadowolenie | |
|-----------------------------|------------|------------|-------------|------------|
| | Nifedypina | Amlodypina | Nifedypina | Amlodypina |
| Płeć | 0,05 | 0,01 | 0,11 | 0,07 |
| Wiek | 0,09 | 0,22* | 0,02 | 0,17* |
| Czas trwania nadciśnienia | 0,09 | 0,14* | 0,01 | 0,07 |
| Stopień nadciśnienia (WHO) | 0,00 | 0,07 | 0,02 | 0,14* |
| BMI | -0,05 | -0,07 | -0,02 | -0,16* |
| Liczba leków hipotensyjnych | -0,01 | 0,03 | -0,14* | -0,02 |
| Dawka nifedypiny | 0,07 | — | 0,00 | — |
| SBP po terapii nifedypiną | -0,08 | — | -0,14* | — |
| DBP po terapii nifedypiną | -0,11 | — | -0,21* | — |
| Dawka amlodypiny | — | -0,09 | — | -0,05 |
| SBP po terapii amlodypiną | — | -0,09 | — | -0,12 |
| DBP po terapii amlodypiną | — | -0,14* | — | -0,22* |

*Korelacje są istotne z $p < 0,05$

niczego krwi ($< 140/90$ mm Hg) u 61% i znamiennej poprawy jakości życia u 83% badanych. Większa redukcja wartości SBP po leczeniu amlodypiną dotyczyła kobiet. Pod wpływem 12-tygodniowego leczenia amlodypiną uzyskano wartości DBP < 90 mm Hg u około 92% chorych (*vs* nifedypina 47%).

Warto podkreślić, że wyjściowe różnice w jakości życia między mężczyznami i kobietami wyrównały się, także w poszczególnych podskalach testu PGWB, z wyjątkiem skali „Witalność”, która pomimo istotnej poprawy w dalszym ciągu pozostała niższa w grupie kobiet. Najlepszą jakość życia obserwowano w grupie osób z najniższymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi po leczeniu amlodypiną (średnia około 132/83 mm Hg) oraz u pacjentów, którzy przez cały okres badania przyjmowali 5 mg amlodypiny na dobę. Leczeni, którzy ukończyli program, przyjmując amlodypinę w dawce 5 mg, osiągnęli istotnie niższe wartości SBP i DBP niż osoby zażywające 10 mg. Prawdopodobnie wiąże się to z wyjściowo wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi w tej grupie osób, gdyż wiek, BMI i czas trwania nadciśnienia były podobne w obu grupach.

Zastąpienie krótkodziałającej nifedypiny przez amlodypinę w podobnym stopniu wpłynęło na poprawę jakości życia chorych niezależnie od liczby zażywanych leków hipotensyjnych. Na uwagę zasługuje również zbieżność wyników niniejszego badania z badaniem HOT [17], które wykazało, że najlepszy i bezpieczny dla jakości życia poziom DBP odpowiada 83 mm Hg.

Badani wyżej ocenili tolerancję i zadowolenie z terapii amlodypiną w porównaniu z nifedypiną. Na tę pozytywną ocenę największy wpływ miał starszy wiek badanych, dłuższy czas trwania nadciśnienia tętniczego, większe zaawansowanie choroby i uzyskanie niższych wartości DBP.

W ocenie jakości życia wykorzystano standaryzowany kwestionariusz (PGWB), gdyż tylko takie narzędzie może dostarczyć rzetelnych danych na ten temat. Uzyskaną w całej grupie badanych około 10-procentową poprawę (*effect size*) QoL po leczeniu amlodypiną należy uznać za bardzo dużą. Pewien wpływ na to miał zapewne fakt, że oceny dokonano w ramach programu badawczego, a czas między pomiarami był stosunkowo krótki. Tym niemniej tak duża poprawa przy porównywaniu dwóch leków hipotensyjnych jest spotykana sporadycznie [7, 14].

Zastosowana w badaniu „Ankieta oceny tolerancji i zadowolenia z terapii” wniosła niewiele informacji do rzetelnej oceny tego, jak czuli się chorzy po leczeniu. Z oceną tolerancji nifedypiny nie były związane żadne zmienne, a na zadowolenie z niej wpływały tylko wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Wyższy stopień zadowolenia z terapii amlodypiną wynikał najprawdopodobniej z wygody stosowania amlodypiny, jaką umożliwiała jednorazowa dawka dobową tego leku. Jak wspomniano, częściej zadowoleni z tego leku byli pacjenci starsi i z wyższym stopniem zaawansowania nadciśnienia tętniczego, co zasługuje na wykorzystanie w praktyce klinicznej. Szczególnie niejasne dla chorych okazało się pojęcie „tolerancji”, które identyfikowali co najwyżej z wartościami ciśnienia tętniczego krwi stwierdzanymi przez lekarza podczas terapii. Dlatego w badaniach klinicznych oceniających leki z punktu widzenia samopoczucia chorego należy raczej unikać kwestionariuszy lub ankiet przeprowadzanych *ad hoc*, które nie mają ustalonej wcześniej wiarygodności [1, 5, 10].

Mała częstość działań niepożądanych stwierdzona w czasie trwania ogólnopolskiego programu oceny amlodypiny (0,9% częstość przerwania leczenia z powodu wystąpienia poważnych działań niepożądanych i 0,4–12% częstość mniej dokuczliwych objawów), dobra skuteczność hipotensyjna amlodypiny [13], a także wyraźna poprawa jakości życia chorych świadczą o przewadze amlodypiny nad nifedypiną, zarówno w mono- jak i politerapii nadciśnienia tętniczego.

Podziękowania

Autorzy dziękują Ogólnopolskiemu Koordynatorowi programu „Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i zadowolenia z terapii amlodypiną pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych uprzednio zwykłą (krótkodziałającą) nifedypiną” — Panu Profesorowi Markowi Sznajdermanowi — za wyrażenie zgody na ocenę jakości życia w ramach tego badania oraz uwagi dotyczące wyników niniejszego projektu. Szczególne podziękowania składamy firmie Pfizer Corporation za wszechstronną pomoc przy realizacji badania oraz wszystkim Koordynatorom Regionalnym i Badaczom zaangażowanym w jego realizację.

Streszczenie

Wstęp Celem badania była ocena jakości życia (QoL) oraz tolerancji i zadowolenia z terapii chorych z nadciśnieniem tętniczym, leczonych uprzednio nifedypiną po zmianie tego leku na amlodypinę. **Materiał i metody** Badaniem objęto 230 osób (121 mężczyzn i 109 kobiet), leczonych hipotensyjnie krótkodziałającą nifedypiną przez co najmniej 3 poprzedzające miesiące (w średniej dawce 30,1 mg/d.), w mono- lub politerapii, z wyjściowymi wartościami ciśnienia skurczowego (SBP) nieprzekraczającymi 180 mm Hg, a ciśnienia rozkurczowego (DBP) —

105 mm Hg. Nifedypinę zastępowano amlodypiną w dawce 5 mg/d. i kontynuowano leczenie przez 12 tygodni. Osobom, u których po 6 tygodniach leczenia amlodypiną DBP > 90 mm Hg lub SBP > 160 mm Hg zwiększano dawkę amlodypiny do 10 mg/d. Jakość życia badanych oceniano dwukrotnie — przed wdrożeniem leczenia amlodypiną oraz po jego zakończeniu, używając Psychologicznego Wskaźnika Dobrego Samopoczucia (PGWB). W tym samym czasie chorzy oceniali tolerancję i zadowolenie z terapii nifedypiną i amlodypiną za pomocą oddzielnej ankiety.

Wyniki Zastąpienie krótkodziałającej nifedypiny przez amlodypinę doprowadziło do uzyskania normalizacji ciśnienia tętniczego krwi (< 140/90 mm Hg) u 61% (*vs* 19% podczas stosowania nifedypiny) i znamiennej poprawy jakości życia u 83% leczonych. Pod wpływem 12-tygodniowego leczenia amlodypiną uzyskano wartości DBP < 90 mm Hg u 92% leczonych (*vs* nifedypina 47%). Stwierdzono większą redukcję wartości SBP po leczeniu amlodypiną u kobiet niż u mężczyzn. Całkowity wskaźnik jakości życia mierzonej testem PGWB istotnie się poprawił u obu płci ($p < 0,01$) po 12 tygodniach stosowania amlodypiny. Najwyższy poziom jakości życia po leczeniu amlodypiną obserwowano u osób z najniższymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi oraz u tych, którzy przez cały czas badania przyjmowali 5 mg amlodypiny na dobę. Badani znamienne wyżej oceniali tolerancję amlodypiny niż uprzednio stosowanej nifedypiny oraz byli z niej bardziej zadowoleni.

Wnioski Zastąpienie krótkodziałającej nifedypiny przez amlodypinę zapewnia lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego krwi oraz istotną poprawę jakości życia, niezależnie od płci, wieku, czasu trwania nadciśnienia tętniczego, stopnia jego zaawansowania oraz liczby zażywanych leków hipotensyjnych.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, jakość życia, amlodypina, nifedypina

Nadciśnienie Tętnicze 2001, tom 5, nr 2, strony 103–113.

Piśmiennictwo

1. Aaronson N.K.: Quality of life assessment in clinical trials: methodologic issues. *Control. Clin. Trials* 1989, 10, 195–208.

2. Croog S.H., Levine S., Testa M.A. i wsp.: The effects of antihypertensive therapy on quality of life. *N. Engl. J. Med.* 1986, 314, 1657–1663.

3. Dahlof B., Lindholm L.H., Carney S. i wsp.: Main results of the losartan versus amlodipine (LOA) study on drug tolerability and psychological general well-being. LOA Study Group. *J. Hypertens.* 1997, 15, 1327–1335.

4. Dahlof C.: Well-being (quality of life) in connection with hypertensive treatment. *Clin. Cardiol.* 1991, 14, 97–103.

5. Dimenas E.S., Dahlof C.G., Jern S., Wiklund I.: Defining quality of life in medicine. *Scan. J. Prim. Health Care* 1990, suppl. 1, 73–80.

6. Dupuy H.J.: The Psychological General Well-being (PGWB) Index. W: Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. Red. Wenger N.K., Mattsson M.E., Furberg C.D., Elinson J. Le Jacq Publishing Inc. 1984.

7. Fletcher A., Bulpitt C.: Quality of life in the treatment of hypertension. The effect of calcium antagonists. *Drugs* 1992, 44 (supl. 1), 135–140.

8. Fletcher A., Bulpitt C., Tuomilehto J. i wsp.: Quality of life of elderly patients with isolated systolic hypertension: baseline data from the Syst-Eur Trial. *J. Hypertens.* 1998, 16, 1117–1124.

9. Grimm R. H., Grandits G.A., Cutler J.A. i wsp.: Relationships of quality of life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch. Int. Med.* 1997, 157, 638–648.

10. Klocek M.: Badanie jakości życia w chorobach układu sercowo-naczyniowego. *Nadciśnienie Tętnicze* 1998, 3, 176–184.

11. Klocek M., Kawecka-Jaszcz K.: Leczenie nadciśnienia tętniczego z perspektywy jakości życia pacjenta. *Klinika* 1996, 3, 6, 295–302.

12. Rywik S.: Wybrane problemy z epidemiologii nadciśnienia tętniczego. *Medipress, Medical Update: Nadciśnienie Tętnicze* 1998, suppl. 7, 3–11.

13. Ocena skuteczności, bezpieczeństwa leczenia i zadowolenia z terapii amlodypiną pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych uprzednio zwykłą (krótkodziałającą) nifedypiną. Protokół badania i wyniki. Pfiizer Corporation, data on file.

14. Testa M.A., Turner R.R., Simonson D.C., Krafcik M.B. i wsp.: Quality of life and calcium channel blockade with nifedipine GITS versus amlodipine in hypertensive patients in Spain. *J. Hypertens.* 1998, 16, 1839–1847.

15. Weir M.R., Pristant L.M., Papademetriou V. i wsp.: Anti-hypertensive therapy and quality of life. Influence of blood pressure reduction, adverse events and prior antihypertensive therapy. *Am. J. Hypertens.* 1996, 9, 854–859.

16. WHO Expert Committee: Hypertension control. WHO Tech. Rep. Ser. 862, World Health Organization, Geneva 1996.

17. Wiklund I., Halling K., Ryden-Bergsten T., Fletcher A.: Does lowering the blood pressure improve the mood? Quality-of-life results from Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *Blood Press.* 1997, 6, 357–364.