

¹*I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie*²*Szpital Powiatowy w Leżajsku*³*Klinika Toksykologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie*

Występowanie i lokalizacja bólów głowy u chorych na nadciśnienie tętnicze

Frequency and localization of headaches in hypertensive patients

Summary

Background Headache is regarded as a most frequent symptom of high blood pressure. The aim of the study was to assess frequency and localization of headache in ambulatory treated patients with essential hypertension. Moreover, we investigated factors related to the frequency of headaches and tested the hypothesis that headaches occur more frequently at the same side of the head that the higher BP on arm.

Material and methods 364 consecutive hypertensive patients (treated with antihypertensive drugs in out-patient clinic for at least 6 months), 198 males (57.2 ± 11.0 years) and 166 females (59.0 ± 11.6 years) were included. According to BP values obtained at the office in standard conditions, all the patients were allocated into 3 groups: with higher BP at left arm (L), with higher BP at right arm (P) and with similar BP values at both arms (R) (≤ 9 mm Hg difference between arms). Headache episodes (with duration of each period in hours) and all drugs used by the patients (antihypertensives and other) during 1 month were self-recorded in the special diary (structuralized questionnaire).

Results During the last month headache episodes were reported by 308 (84.6%) patients (mean 15.3 ± 8.5 episodes per month, range 1–52). Most of the patients (140 persons, 45.5%) reported from 1 to 10 headaches in the month. Headaches have more often appeared in forehead area (44.5%) than in occipital area (23.7%) in all examined groups L, P and R ($p < 0.01$). The highest frequency of

headaches was observed in patients with higher values of BP on the left arm (19.1/month), next on right (11.8/month), and most rarely with equal values of BP on both arms (7.0/month) ($p < 0.01$). Analysing the impact of all drugs taken (from 1 to 10) we stated that headaches had most rarely reported in patients treated with 1 and 2 drugs. Headaches were more frequent in women ($r = 0.27$, $p < 0.05$) and patients with higher DBP values ($r = 0.29$, $p < 0.05$). After taking the age and the sex into account only a link between the treatment with fixed-dose combined antihypertensive drugs and the lower frequency of headaches was found ($r = -0.19$, $p < 0.05$).

Conclusions Headaches are frequently experienced by ambulatory treated hypertensive patients, mainly in the forehead area, in women and in those with higher diastolic BP. However, only a weak relation between localization of headache the right temple in persons with higher BP at right arm was found. Patients treated with fixed-dose combined antihypertensive drugs had lower incidence of headaches than those treated with four main classes of antihypertensive drugs.

key words: hypertension, headache, antihypertensive treatment

Arterial Hypertension 2011, vol. 15, no 2, pages 102–111.

Adres do korespondencji: dr n. med. Marek Klocek
I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 15, 31–501 Kraków
tel.: (12) 424–73–00, e-mail: marek.klocek@wp.pl

 Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Bóle głowy są dolegliwością występującą zarówno u zdrowych osób, jak i pacjentów z różnymi schorzeniami. Mogą być skutkiem drażnienia wielu struktur w obrębie głowy. Najczęstszym rodzajem bólów głowy są tak zwane bóle samoistne (napięcio-

wy ból głowy, migrena, tzw. bóle klasterowe), których podstawową przyczynę stanowi nadmierny skurcz i/lub rozkurcz naczyń krwionośnych. Z kolei spośród samoistnych bólów głowy najczęstsze są napięciowe, zwykle o małym lub średnim natężeniu, odczuwane jako ból tępy lub rozpierający, zazwyczaj obustronny, zlokalizowany w okolicy karku lub czołowo-skroniowej. Przyczynami napięciowych bólów głowy mogą być: stres, zmęczenie, silne emocje, brak snu, zmiany pogodne lub hałas.

Od dawna wiązano występowanie bólów głowy z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego czy, szerzej — z nadciśnieniem tętniczym. W doniesieniach z piśmiennictwa typowy ból głowy w nadciśnieniu tętniczym przypomina napięciowy ból głowy, który występuje najczęściej w okolicy potylicznej, ma charakter rozpierający, rozpoczyna się w godzinach porannych, może ustąpić lub stopniowo nasila się w ciągu dnia i zanika dopiero wieczorem [1].

Bóle głowy to prawdopodobnie najczęstsza dolegliwość zgłaszana przez chorujących na nadciśnienie tętnicze [2, 3]. Według różnych szacunków dotyczą one 15–70% pacjentów [1, 4, 5]. Duża rozbieżność danych na temat epidemiologii bólów głowy u chorujących na nadciśnienie tętnicze wynika z różnego doboru badanych grup (płeć, wiek, stosowane leki) oraz przyjętej metodyki badań, różnych definicji bólu głowy i czasu obserwacji. Związek między występowaniem bólów głowy a wartościami ciśnienia tętniczego jest złożony. Wykazano, że na częstość zgłaszania bólów głowy istotny wpływ mają świadomość choroby (osoby z rozpoznaniem nadciśnieniem częściej zgłaszają bóle głowy niż osoby nieświadome choroby), stosowane leczenie (niektóre leki mogą nasilać bóle głowy) i skuteczność leczenia nadciśnienia (osoby z dobrą kontrolą ciśnienia rzadziej zgłaszają bóle głowy). Nieliczne dane na temat częstości występowania bólów głowy u osób leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego w Polsce pochodzą sprzed okresu aktualnie stosowanej farmakoterapii [5, 6]. Również większość zagranicznych badań poświęconych temu zagadnieniu była przeprowadzona u chorych stosujących leki przeciwnadciśnieniowe starszych generacji.

Celem badania była ocena częstości bólów głowy w ciągu miesiąca obserwacji u leczonych farmakologicznie chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze w zależności od wieku, płci, czasu trwania nadciśnienia, wartości ciśnienia tętniczego i stosowanego leczenia. Ponadto testowano hipotezę [7], że bóle występują częściej po tej stronie głowy, po której stwierdza się wyższe wartości ciśnienia tętniczego

na ramieniu. Wiadomo, że bóle głowy towarzyszące nadciśnieniu tętniczemu mają charakter receptorowy, czyli pochodzą z naczyń krwionośnych posiadających receptory bólowe. Należą do nich: duże naczynia tętnicze i ich odgałęzienia, tętnice oponowe, duże żyły i zatoki żyłne. Większość unerwienia czuciowego tych struktur pochodzi z I gałęzi nerwu trójdzielonego, który na skutek odruchu wpływa również na ciśnienie płynu wewnątrz gałki ocznej, co może mieć znaczenie w patogenezie bólów głowy w przebiegu nadciśnienia tętniczego [7]. Do podrażnienia dużych naczyń krwionośnych głowy dochodzi albo wskutek ich szybkiego lub przedłużającego się skurczu i/lub rozkurczu, albo na skutek pociągania i pulsowania naczyń. Nie jest zatem wykluczone, że wyższe ciśnienie na jednym z ramion, wynikające z różnic anatomicznych [8], przenosi się — poprzez składową pulsacyjną — na naczynia czaszkowe po tej samej stronie ciała, wywołując ból głowy.

Materiał i metody

Badaniem objęto 364 chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w wieku $58,0 \pm 11,4$ roku (zakres: 28–81 lat), 198 mężczyzn (wiek $57,2 \pm 11$ lat) i 166 kobiet (wiek $59,0 \pm 11,6$ roku), leczonych farmakologicznie od co najmniej 6 miesięcy, przyjmowanych kolejno w Poradni Nadciśnieniowej I Kliniki Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (260 chorych) oraz w Poradni Kardiologicznej Szpitala Powiatowego w Leżajsku (104 chorych). Od wszystkich badanych zebrano dane dotyczące wieku, czasu trwania nadciśnienia tętniczego, masy ciała i wzrostu, chorób współistniejących i stosowanego leczenia farmakologicznego.

Ponadto odnotowano aktualne wartości ciśnienia tętniczego na obydwu ramionach. Za istotną różnicę ciśnienia między prawym i lewym ramieniem przyjęto ≥ 10 mm Hg średniej z 2 pomiarów wykonanych w gabinecie lekarskim na każdym z ramion w warunkach standardowych [9] aparatem OMRON MI-6. Pacjentów z wyższym ciśnieniem na ramieniu lewym oznaczono jako L, a pacjentów z wyższym ciśnieniem na ramieniu prawym jako P. Jeśli stwierdzono mniejszą różnicę ciśnień między lewym i prawym ramieniem (≤ 9 mm Hg), chorych takich kwalifikowano jako osoby ze zbliżonymi wartościami ciśnienia na obu ramionach (R). Badanie przeprowadzono w czasie kolejnych miesięcy od marca do czerwca 2010 roku. Charakterystykę demograficzną i kliniczną badanej grupy przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanych (n = 364) z podziałem według ramienia z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego**Table I.** Demographic and clinical characteristics of the patients (n = 364) with the division according to the shoulder with higher values of the arterial blood pressure

| Ramię z wyższymi wartościami ciśnienia | Prawe (P) | Lewe (L) | Bez różnic (R) | Razem | Poziom istotności (P v. L) | Poziom istotności (L v. R) |
|--|--------------|--------------|----------------|--------------|----------------------------|----------------------------|
| N (%) | 133 (36,6) | 196 (53,8) | 35 (9,6) | 364 (100) | < 0,01 | < 0,01 |
| Mężczyźni (%) | 68 (51,1) | 114 (58,2) | 16 (45,7) | 198 (54,4) | NS | NS |
| Wiek (lata) | 53,8 ± 12,1 | 61,0 ± 12,8 | 57,2 ± 10,1 | 58,0 ± 11,4 | < 0,01 | < 0,01 |
| Wywiad w kierunku nadciśnienia (lata) | 11,3 ± 6,1 | 14,0 ± 7,3 | 9,6 ± 4,2 | 12,8 ± 6,4 | < 0,01 | < 0,01 |
| Wskaźnik masy ciała [kg/m ²] | 27,3 ± 3,0 | 29,4 ± 2,8 | 28,5 ± 3,9 | 28,5 ± 2,9 | < 0,01 | < 0,01 |
| Ciśnienie skurczowe [mm Hg] | 141,7 ± 12,2 | 152,0 ± 13,5 | 150,0 ± 10,6 | 147,9 ± 12,3 | < 0,01 | NS |
| Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg] | 84,6 ± 9,4 | 91,5 ± 9,6 | 92,8 ± 10,1 | 89,4 ± 9,5 | < 0,01 | NS |
| Cukrzyca (%) | 25 (18,8) | 32 (16,3) | 3 (8,6) | 60 (100) | NS | NS |
| Choroba wieńcowa (%) | 10 (7,5) | 15 (7,7) | 3 (8,6) | 28 (100) | NS | NS |
| Dyslipidemia (%) | 52 (39,1) | 98 (50,0) | 16 (45,7) | 166 (100) | < 0,05 | NS |
| Choroba zwyrodnieniowa stawów lub kręgosłupa (%) | 14 (10,5) | 30 (15,3) | 8 (22,9) | 52 (100) | NS | NS |
| Leki przeciwnadciśnieniowe | 1,9 ± 0,9 | 2,85 ± 1,1 | 2,2 ± 1,3 | 2,5 ± 1,1 | < 0,01 | < 0,01 |
| Wszystkie leki | 3,6 ± 1,3 | 5,6 ± 1,4 | 4,4 ± 1,1 | 4,8 ± 1,3 | < 0,01 | < 0,01 |

P — pacjenci z wyższym ciśnieniem tętniczym na prawym ramieniu, L — pacjenci z wyższym ciśnieniem tętniczym na lewym ramieniu, R — pacjenci ze zbliżonymi wartościami ciśnienia na obu ramionach

Następnie pacjenci otrzymali ankietę, w której przez miesiąc odnotowywali występowanie bólów głowy, ich lokalizację w 4 okolicach (potyliczna, skroniowa prawa lub lewa, czołowo-ciemieniowa), czas trwania bólu głowy (w godzinach, najkrótszy czas trwania bólu głowy wynosił ½ godziny) oraz leczenie farmakologiczne stosowane w tym miesiącu (leki przeciwnadciśnieniowe oraz inne).

W czasie miesiąca obserwacji badani stosowali leki przeciwnadciśnieniowe z następujących klas: β -adrenolityki (63,5%), diuretyki (48,1%), inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) (41,8%), antagoniści wapnia (40,4%), preparaty złożone będące połączeniem 2 leków (22%), antagoniści receptora dla angiotensyny II (15,7%). Najczęściej stosowanymi lekami z innych klas były leki hipolipemizujące (45,6%), niesteroidowe leki przeciwzapalne i leki przeciwbólowe (42%) oraz leki przeciwplatekcyjne (głównie kwas acetylosalicylowy), które stosowało 32,1% badanych. Częstość stosowania leków według klas terapeutycznych przedstawiono w tabeli II.

Analizy statystyczne

Za pomocą pakietu Statistica PL, wersja 8.0 (StatSoft, PL) utworzono bazę danych i wykonano analizy statystyczne. W analizie podstawowej stosowano

statystyki opisowe, przekroje uproszczone i tabele liczebności. Zmienne skategoryzowane przedstawiano w postaci liczebności i odsetka chorych w grupach. Zmienne ciągłe przedstawiano jako średnią \pm odchylenie standardowe. Następnie zastosowano analizę regresji oraz jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA). Dla porównania zmiennych stosowano test *t*-Studenta lub dwustrony test U Manna-Whitneya (w zależności od obecności lub braku rozkładu normalnego zmiennej ciągłej oraz spełnienia warunków na jednorodność wariancji). Za istotne statystycznie przyjęto $p < 0,05$ w relacji dwustronnej.

Wyniki

Częstość i lokalizacja bólów głowy

Dane ankietowe uzyskano od wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do miesięcznej obserwacji. Nie stwierdzono częstszego występowania chorób współistniejących (cukrzyca, choroby niedokrwiennej serca, choroby zwyrodnieniowej stawów lub kręgosłupa) ani różnic w rozkładzie płci pomiędzy grupami L, P i R (tab. I). Jedynie dyslipidemia występowała częściej w grupie L niż w grupie P ($p < 0,05$).

Tabela II. Leki przeciwnadciśnieniowe oraz preparaty z innych klas terapeutycznych stosowane przez badanych w okresie ostatniego miesiąca**Table II.** Antihypertensive drugs and medicines from other therapeutic classes taken by the patients during last month

| Klasa leków | N (%) | Przedstawiciel | N (%) | |
|--|------------|------------------------|-----------------------------|-----------|
| β-adrenolityki | 231 (63,5) | Bisoprolol | 126 (54,5) | |
| | | Metoprolol | 49 (21,2) | |
| | | Betaksolol | 22 (9,5) | |
| | | Karwedilol | 14 (6,1) | |
| | | Sotalol | 11 (4,8) | |
| | | Nebivolol | 9 (3,9) | |
| Inhibitory konwertazy angiotensyny | 152 (41,8) | Ramipril | 51 (33,6) | |
| | | Lisinopril | 36 (23,7) | |
| | | Enalapril | 27 (17,8) | |
| | | Chinapril | 18 (11,7) | |
| | | Perindopril | 15 (9,9) | |
| | | Trandolapril | 5 (3,3) | |
| Antagoniści wapnia | 147 (40,4) | Amlodypina | 115 (78,2) | |
| | | Lacydypina | 20 (13,6) | |
| | | Werapamil | 12 (8,2) | |
| Antagoniści receptora ATII | 57 (15,7) | Walsartan | 29 (50,9) | |
| | | Losartan | 20 (35,1) | |
| | | Telmisartan | 8 (14,0) | |
| Diuretyki | 175 (48,1) | Indapamid | 91 (52,0) | |
| | | Hydrochlorotiazyd | 35 (20,0) | |
| | | Furosemid | 20 (11,4) | |
| | | Chlortalidon | 15 (8,6) | |
| | | Spironolakton | 14 (8,0) | |
| α-adrenolityki | 33 (9,1) | Doksazosyna | 33 (100,0) | |
| | | | | |
| Leki działające centralnie | 16 (4,4) | Moksonidyna | 11 (68,8) | |
| | | Rilmenidyna | 5 (31,2) | |
| Preparaty złożone | 80 (22,0) | Perindopril/indapamid | 36 (45,0) | |
| | | Walsartan/HCTZ | 23 (28,8) | |
| | | Walsartan/amlodypina | 15 (18,7) | |
| | | Perindopril/amlodypina | 6 (7,5) | |
| Leki przeciwpłytkowe | 117 (32,1) | ASA | 110 (94,0) | |
| | | Klopidogrel | 7 (6,0) | |
| Leki przeciwcukrzycowe* | 85 (23,4) | Metformina | 43 (50,6) | |
| | | Gliklazyd | 23 (27,1) | |
| | | Glimepiryd | 12 (14,1) | |
| | | Insulina | 7 (8,2) | |
| Leki hipolipemizujące | 166 (45,6) | Simwastatyna | 77 (46,4) | |
| | | Atorwastatyna | 64 (38,6) | |
| | | Fenofibrat | 25 (15,0) | |
| Niesteroidowe leki przeciwzapalne i leki przeciwbólowe | 153 (42,0) | Ibuprofen | 50 (32,7) | |
| | | Ketoprofen | 33 (21,6) | |
| | | Paracetamol | 28 (18,3) | |
| | | Tramadol | 20 (13,1) | |
| | | Metamizol | 12 (7,8) | |
| | | Diklofenak | 10 (6,5) | |
| Leki uspokajające | 35 (9,6) | Klorazepam | 16 (45,7) | |
| | | Oksazepam | 10 (28,6) | |
| | | Hydroksyzyna | 9 (25,7) | |
| Preparaty potasu Inne | 147 (40,4) | Preparaty potasu | 147 (100,0) | |
| | | 143 (39,3) | Allopurynol | 51 (35,7) |
| | | | Digoksyna | 15 (10,5) |
| | | | Acenokumarol | 14 (9,7) |
| | | | Lewotyroksyna | 13 (9,1) |
| | | | Inhibitory pompy protonowej | 50 (35,0) |

*Cukrzyca występowała u 60 chorych, niektórzy stosowali 2 lub 3 leki hipoglikemizujące
HCTZ — hydrochlorotiazyd; ASA — kwas acetylosalicylowy

W badanej grupie stwierdzono większą liczbę osób z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego na ramieniu lewym niż prawym, odpowiednio 196 osób (53,8%) i 133 osoby (36,6%; $p < 0,01$). Najmniej było chorych z porównywalnymi wartościami ciśnienia na obu ramionach — 35 (9,6%). Osoby z wyższymi wartościami ciśnienia na ramieniu lewym (L) były starsze, miały dłuższy wywiad w kierunku nadciśnienia tętniczego, wyższy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) i wyższe wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego niż osoby z wyższymi wartościami ciśnienia na ramieniu prawym (P) i osoby bez różnic ciśnienia między ramionami (R) (tab. I).

W czasie obserwacji bóle głowy wystąpiły u 308 osób (84,6%). Obserwowano 1–52 epizodów bólów głowy w miesiącu (średnio $15,3 \pm 8,5$). Najczęściej badani zgłaszali 1–10 bólów głowy w miesiącu (140 osób, co stanowi 45,5% wszystkich osób z bólami głowy). Osoby zgłaszające 11 lub więcej bólów głowy w miesiącu częściej miały wyższe ciśnienie na ramieniu lewym (tab. III). Kobiety zgłaszały bóle głowy istotnie częściej niż mężczyźni (K: $19,6 \pm 8,1$ epizodu/mies. *v.* M: $12,1 \pm 7,8$ epizodu/mies., $p < 0,01$), ale średni czas jednego epizodu bólowego był podobny u obu płci (K: $3,5 \pm 1,1$ godz. *v.* M: $3,1 \pm 1,2$ godz., $p = 0,063$).

Bóle głowy a ramię z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego

Najwięcej epizodów bólów głowy zgłaszali chorzy z wyższymi wartościami ciśnienia na lewym ramieniu ($19,1$ /mies.), następnie na prawym ($11,8$ /mies.), a najrzadziej ci z równymi wartościami ciśnienia na obu ramionach ($7,0$ /mies.) ($p < 0,001$ dla różnic między grupami; ryc. 1).

Analizując lokalizację bólów głowy, stwierdzono, że występowały one najczęściej w okolicy czołowej (44,5%) i istotnie częściej niż w okolicy potylicznej (23,7%) we wszystkich grupach L, P i R ($p < 0,01$; tab. IV i ryc. 2).

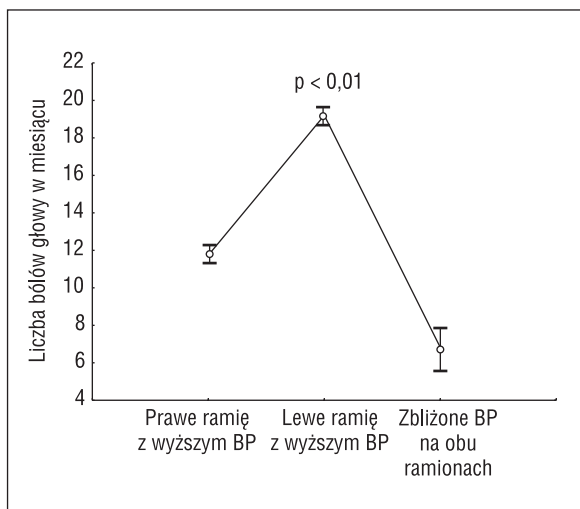
Większość chorych zgłaszających ból głowy w prawej okolicy skroniowej (28 osób, 84,8%) miała wyższe ciśnienie na prawym ramieniu ($p < 0,01$), a większość zgłaszających ból głowy w lewej okolicy skroniowej (38 osób, 58,5%) miała wyższe ciśnienie na lewym ramieniu ($p < 0,01$). Podobnie przeważający odsetek chorych zgłaszających bóle głowy w okolicy czołowej lub potylicznej miał wyższe ciśnienie na lewym ramieniu, odpowiednio 60,0% i 68,5%, $p < 0,01$ (tab. IV).

Czas trwania epizodu bólu głowy zlokalizowanego w prawej okolicy skroniowej wynosił średnio $3,1 \pm 2,5$ godziny, w lewej okolicy skroniowej — $3,7 \pm$

Tabela III. Częstość występowania bólów głowy w zależności od ramienia z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego
Table III. Frequency of headaches in relation to the shoulder with higher values of the arterial blood pressure

| Liczba bólów głowy/mies. | Ramię z wyższymi wartościami ciśnienia | | | Suma (%) | Poziom istotności p*(L v. P) |
|--------------------------|--|------------|----------------|------------|---------------------------------|
| | Prawe (P) | Lewe (L) | Bez różnic (R) | | |
| Bez bólów | 28 (21,1) | 21 (10,7) | 7 (20) | 56 (15,4) | NS |
| 1–10 | 56 (42,1) | 63 (32,1) | 21 (60) | 140 (38,5) | NS |
| 11–20 | 14 (10,5) | 35 (17,9)* | 7 (20) | 56 (15,4) | < 0,01 |
| 21–30 | 21 (15,8) | 42 (21,4)* | 0 (0) | 63 (17,3) | < 0,01 |
| ≥ 31 | 14 (10,5) | 35 (17,9)* | 0 (0) | 49 (13,4) | < 0,01 |
| Suma | 133 (100) | 196 (100) | 35 (100) | 364 (100) | |

P — pacjenci z wyższym ciśnieniem tętniczym na prawym ramieniu, L — pacjenci z wyższym ciśnieniem tętniczym na lewym ramieniu, R — pacjenci ze zbliżonymi wartościami ciśnienia na obu ramionach



Rycina 1. Częstość bólów głowy (n = 308) w zależności od ramienia z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego — BP (poziom istotności p: lewe ramię v. pozostałe)

Figure 1. Frequency of headaches (n = 308) depending on the shoulder with higher values of the arterial blood pressure (p: left shoulder v. others)

3,0 godziny, w okolicy czołowej — $5,7 \pm 3,4$ godziny, a w okolicy potylicznej — $4,5 \pm 3,2$ godziny ($p < 0,01$ dla różnic między wszystkimi grupami). Nie stwierdzono różnic w częstości bólów głowy między kolejnymi miesiącami, w których przeprowadzono badanie.

U chorych bez bólów głowy (15,4%) stwierdzono istotnie niższe wartości ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) niż u chorych z bólami głowy (SBP: $134,2 \pm 10,5$ v. $151,5 \pm 12,4$ mm Hg, $p < 0,01$ i DBP: $73,8 \pm 6,1$ v. $88,4 \pm 10,1$ mm Hg, $p < 0,01$). Najwyższe wartości SBP i DBP obserwowano wśród chorych z bólami głowy w lokalizacji czołowej i lewej skroniowej, odpowiednio $154,7/95,1$ mm Hg i $150,5/94,9$ mm Hg; $p = NS$ (ryc. 3).

Bóle głowy a farmakoterapia

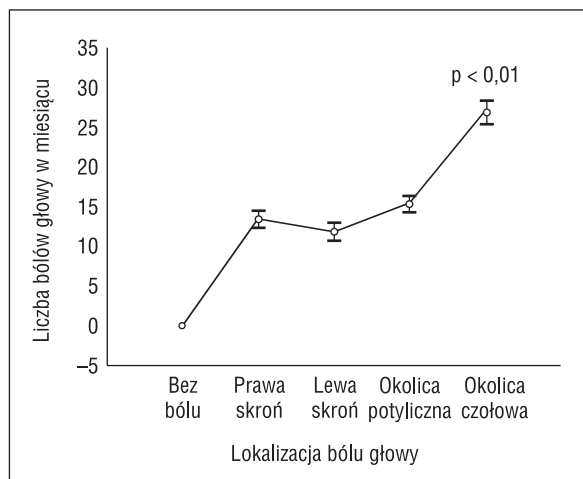
Na rycinie 4 przedstawiono zależność między liczbą bólów głowy a liczbą stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych. Najczęściej bóle głowy zgłaszały osoby stosujące 3 leki przeciwnadciśnieniowe (ryc. 3).

Tabela IV. Lokalizacja bólów głowy (n = 308) w zależności od ramienia z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego

Table IV. Localization of headaches (n = 308) depending on the shoulder with higher values of the arterial blood pressure

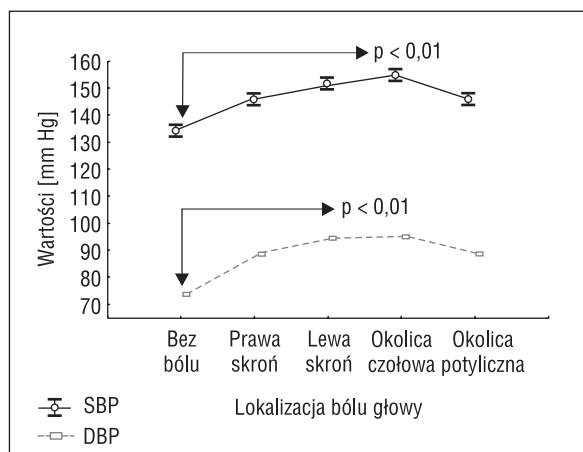
| Lokalizacja bólu głowy | Ramię z wyższymi wartościami ciśnienia | | | Suma (%) | Poziom istotności p*(L v. P) |
|-------------------------|--|------------|----------------|-------------|---------------------------------|
| | Prawe (P) | Lewe (L) | Bez różnic (R) | | |
| Prawa okolica skroniowa | 28 (26,7)* | 5 (2,9) | 0 (0) | 33 (10,7) | < 0,01 |
| Lewa okolica skroniowa | 17 (16,2) | 38 (21,7)* | 10 (35,7) | 65 (21,1) | < 0,01 |
| Okolica czołowa | 40 (38,1)* | 82 (46,9)* | 15 (53,6)* | 137 (44,5)* | < 0,01 |
| Okolica potyliczna | 20 (19,0) | 50 (28,5)* | 3 (10,7) | 73 (23,7) | < 0,01 |
| Suma | 105 (100) | 175 (100) | 28 (100) | 308 (100) | |

P — pacjenci z wyższym ciśnieniem tętniczym na prawym ramieniu, L — pacjenci z wyższym ciśnieniem tętniczym na lewym ramieniu, R — pacjenci bez istotnej różnicy ciśnienia między ramionami; *p (czołowa v. potyliczna) < 0,01



Rycina 2. Częstość bólów głowy u chorych na nadciśnienie tętnicze (n = 364) według lokalizacji (poziom istotności p: okolica czołowa v. pozostałe lokalizacje)

Figure 2. Frequency of headaches in hypertensive patients (n = 364) according to its localization (p: forehead area v. other areas)

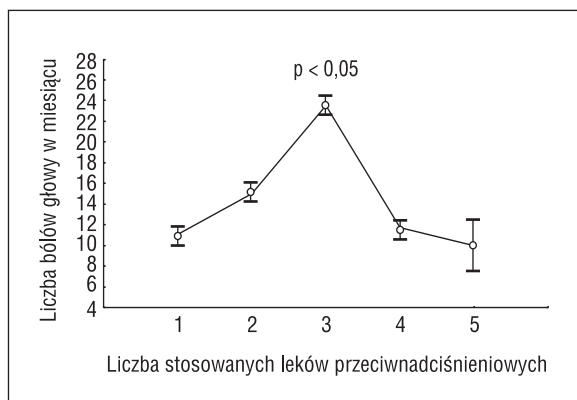


Rycina 3. Wartość ciśnienia skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) w zależności od lokalizacji bólów głowy w porównaniu z osobami bez bólów głowy

Figure 3. Systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure values and location of headaches in

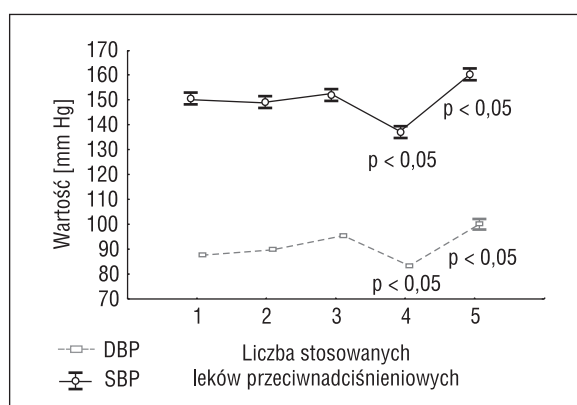
Nie stwierdzono różnic w wartościach SBP i DBP, które były podobne u stosujących 1, 2 i 3 leki przeciwnadciśnieniowe, niższe ($p < 0,05$) u stosujących 4 leki i wyższe ($p < 0,05$) u stosujących 5 leków (ryc. 5).

Analizując łączny wpływ wszystkich leków stosowanych przez badanych, stwierdzono (ryc. 6), że najrzadziej bóle głowy zgłaszały osoby stosujące 1 lub 2 leki oraz przeciwnadciśnieniowe leki złożone. Nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach ciśnienia tętniczego (SBP i DBP) wiążących się z częstszym występowaniem bólów głowy u osób stosujących 1–10 leków.



Rycina 4. Zależność między liczbą bólów głowy a liczbą stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych w ostatnim miesiącu

Figure 4. Relation between the number of headaches and the number of antihypertensive drugs taken in the last month



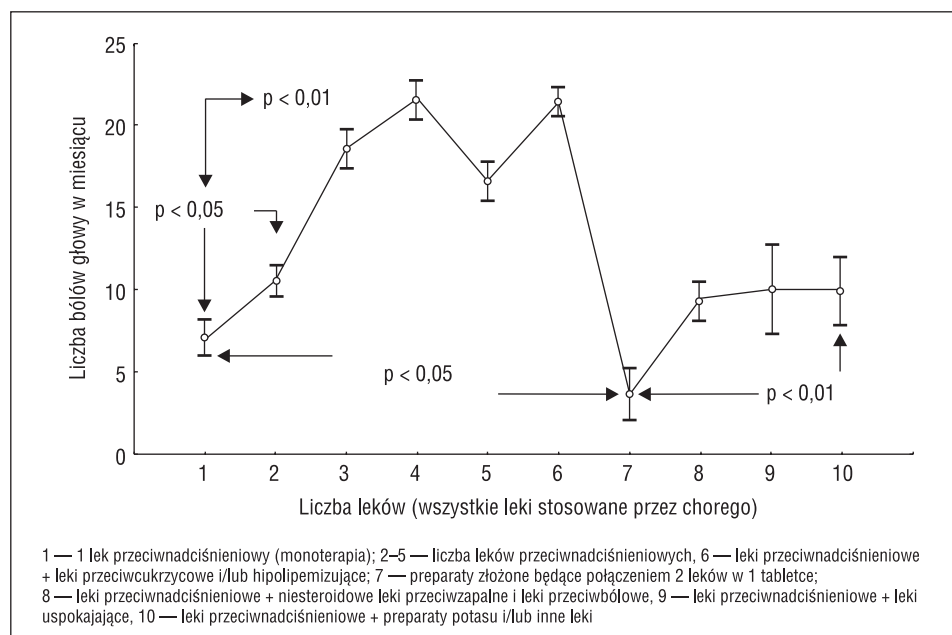
Rycina 5. Ciśnienie skurczowe (SBP) i rozkurczowe (DBP) w zależności od liczby stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych w ostatnim miesiącu

Figure 5. Systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure values in relation to the number of antihypertensive drugs taken in the last month

Predyktory występowania bólów głowy

Analiza regresji dla całej badanej grupy 364 osób wykazała, że płeć żeńska ($r = 0,27$, $p < 0,05$) i wyższe wartości DBP ($r = 0,29$, $p < 0,05$) wiązały się z częstszym występowaniem bólów głowy. Płeć żeńska wiązała się z częstszym występowaniem bólu głowy w lewej okolicy skroniowej ($r = 0,41$, $p < 0,05$) i okolicy czołowej ($r = 0,38$, $p < 0,05$), a wyższe wartości SBP ($r = 0,33$, $p < 0,05$) i DBP ($r = 0,39$, $p < 0,05$) z częstszym występowaniem bólów w lewej okolicy skroniowej. Nie stwierdzono żadnych z wymienionych wyżej zależności między występowaniem bólu w okolicy potylicznej i prawej okolicy skroniowej a ocenianymi zmiennymi demograficznymi i klinicznymi.

Pacjenci starsi i z dłuższym wywiadem w kierunku nadciśnienia tętniczego stosowali więcej leków



Rycina 6. Zależność między liczbą bólów głowy a liczbą wszystkich leków stosowanych przez badanych (poziom istotności p: 1 lek v. pozostałe kategorie)

Figure 6. Relation between the number of headaches and the number of all drugs taken by the patients (p: 1 drug v. other categories)

przeciwnadmocnieniowych ($r = 0,35$, $p < 0,05$) i wszystkich leków ogółem ($r = 0,38$, $p < 0,05$). Stwierdzono związek pomiędzy częstszym występowaniem bólów głowy a leczeniem β -adrenolitykami ($r = 0,20$, $p < 0,05$) i inhibitorami ACE ($r = 0,16$, $p < 0,05$) oraz rzadsze występowanie bólów głowy u leczonych preparatami złożonymi ($r = -0,29$, $p < 0,05$) i lekami działającymi centralnie nowej generacji ($r = -0,23$, $p < 0,05$). Jednak po uwzględnieniu płci, wieku i wartości ciśnienia tężniczego istotny okazał się jedynie związek między leczeniem preparatami złożonymi a mniejszą częstością bólów głowy ($r = -0,19$, $p < 0,05$). Nie stwierdzono istotnych zależności między częstością bólów głowy a stosowaniem sartanów, antagonistów wapnia, diuretyków i α -adrenolityków.

Dyskusja

W przeprowadzonym badaniu około 85% chorych (częściej kobiety niż mężczyźni) leczonych regularnie z powodu nadmocnienia tężniczego zgłosiło występowanie w ostatnim miesiącu bólów głowy (najczęściej 1–10 epizodów). Uzyskany wynik potwierdza, że bóle głowy występują powszechnie wśród chorych na nadmocnienie tężnicze, a różnice w ich częstości wynikają z różnej charakterystyki badanych grup i czasu obserwacji. Odsetek chorych na nadmocnienie z bólami głowy szacuje się na 10–75%,

a w populacji osób z prawidłowym ciśnieniem na 5–65% [1, 3, 10–12]. Grajek i wsp. [5] w badaniu obejmującym 505 chorych na nadmocnienie tężnicze i 410 osób z prawidłowym ciśnieniem tężniczym stwierdzili, że ból głowy występował u 42,5% osób z nadmocnieniem tężniczym i 35,8% osób z ciśnieniem prawidłowym. W badaniu Pajęka i wsp. [13], obejmującym 283 osoby leczone z powodu nadmocnienia tężniczego w przychodniach 5 województw południowej Polski stwierdzono, że bóle głowy występowały u 33,6% badanych i było to najczęstsze działanie niepożądane leczenia zgłaszane przez ankietowanych. Rejestracja bólów głowy obejmowała jednak w tym badaniu okres tygodnia, a nie jak w prezentowanym — miesiąca. Natomiast, podobnie jak w badaniu własnym, w badaniu Pajęka i wsp. bóle głowy występowały częściej u kobiet niż u mężczyzn z nadmocnieniem tężniczym.

W większości badań z wykorzystaniem 24-godzinnej nieinwazyjnej rejestracji ciśnienia nie wykazano, aby jego istotne wahania poprzedzały wystąpienie bólu głowy, zarówno u chorych z łagodnym i umiarkowanym [6, 14, 15], jak i ciężkim nadmocnieniem tężniczym [16]. W innych wskazywano, że wyższym wartościom ciśnienia, zwłaszcza rozkurczowego, częściej towarzyszą bóle głowy [4, 10, 17]. Podobnie w badaniu własnym, częstszym bólowi głowy towarzyszyły wyższe wartości DBP. Wiadomo, że nagły wzrost ciśnienia tężniczego może się wiązać z wystąpieniem silnego bólu głowy, na przykład

w przebiegu guza chromochłonnego czy encefalopatii nadciśnieniowej na skutek szybkiego wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Ból głowy może też być działaniem niepożądanym leków przeciwnadciśnieniowych [3], choć z drugiej strony niektóre z nich mogą mieć korzystny wpływ w prewencji bólów głowy [17, 18].

Niedawno Law i wsp. [11] w metaanalizie obejmującej około 24 000 chorych na nadciśnienie tętnicze udowodnili, że częstość bólów głowy zmniejsza się pod wpływem leków przeciwnadciśnieniowych o około 33%, a stosując aktywne leczenie w stosunku do placebo, można zapobiec bólom głowy u 1 na 30 chorych. Badanie to sugeruje, że przyczyną występowania bólów głowy jest wysokie ciśnienie tętnicze. Do podobnych wniosków skłaniają wyniki badań Bulpitta i wsp. [1] i Vandenburga i wsp. [2], w których pod wpływem leczenia nadciśnienia tętniczego zmniejszał się odsetek chorych z bólami głowy. Z kolei w największym z badań prospektywnych, obejmującym 22 600 chorych obserwowanych przez 11 lat, wykazano mniejsze o 20% ryzyko wystąpienia bólów głowy u chorych z wyjściowo wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego [19]. To zaskakujące zjawisko autorzy tłumaczą „hipoalgezią związaną z nadciśnieniem”, która ma polegać na wzbudzeniu przez wyższe ciśnienie tętnicze odruchu z baroreceptorów, co w efekcie zmniejsza odczuwanie bólu na skutek uwolnienia endorfin w pniu mózgu i rdzeniu przedłużonym [20].

Przez wiele lat uważano, że typowy ból głowy (o różnej częstości i natężeniu) występujący u chorego z nadciśnieniem tętniczym jest zlokalizowany w okolicy potylicznej [1, 5]. Tymczasem w badaniu własnym najczęstszą lokalizacją bólów głowy (45%) była okolica czołowo-ciemieniowa, bóle w tej lokalizacji trwały też najdłużej. Lokalizacja bólów głowy w okolicy czołowej może wskazywać na ich napięciowy charakter, tym niemniej chorzy skarżący się na bóle głowy w tej okolicy mieli również najwyższe wartości SBP i DBP. Ponieważ u badanych bez bólów głowy stwierdzono lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego, w tym zakresie wyniki prezentowanego badania własnego sugerują związek między wyższymi wartościami ciśnienia a większą częstością bólów głowy.

Dotychczas nie analizowano związku między lokalizacją bólów głowy a ramieniem z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego. W prezentowanym badaniu około 85% chorych zgłaszających ból głowy w prawej okolicy skroniowej miało wyższe ciśnienie na prawym ramieniu, a 58% zgłaszających ból głowy w lewej okolicy skroniowej miało wyższe ciśnienie na lewym ramieniu ($p < 0,01$). Jednak odwrotna rela-

cja nie była już tak wyraźna: pacjenci z wyższym ciśnieniem na ramieniu prawym mieli najczęściej bóle głowy w okolicy czołowej, a dopiero w drugiej kolejności w prawej okolicy skroniowej. Z kolei chorzy z wyższym ciśnieniem na ramieniu lewym zgłaszali najczęściej bóle w okolicy czołowej, następnie potylicznej, a w końcu lewej skroniowej. Zagadnienie to wymaga dalszych badań.

Należy podkreślić, że najwięcej epizodów bólów zgłaszały osoby z wyższym ciśnieniem na lewym ramieniu, miały też one istotnie wyższe wartości SBP i DBP niż osoby z wyższym ciśnieniem na ramieniu prawym. Z drugiej strony, najmniej bólów głowy występowało u chorych ze zbliżonymi wartościami ciśnienia na obu ramionach (różnica < 10 mm Hg), u których ciśnienie tętnicze było równie wysokie jak u chorych z wyższymi wartościami ciśnienia na lewym ramieniu. Obserwacja ta wskazuje na prawdopodobnie niewielki związek wysokości ciśnienia tętniczego na ramieniu z lateralizacją bólów głowy.

W badaniu własnym najmniej bólów głowy występowało u chorych stosujących 1 lub 2 leki przeciwnadciśnieniowe. Mała liczebność badanej grupy nie pozwoliła na ocenę poszczególnych preparatów stosowanych w monoterapii. Większa częstość bólów głowy u stosujących 3–5 leków przeciwnadciśnieniowych nie wiązała się jednak z różnicami w wartościach ciśnienia tętniczego i dlatego nie można wytłumaczyć tego zjawiska gorszą kontrolą ciśnienia u stosujących większą liczbę leków. Natomiast chorzy stosujący preparaty złożone (22% ogółu badanych), będące połączeniem 2 leków w jednej tabletkie, niezależnie od płci, wieku i wartości ciśnienia, zgłaszali istotnie mniej bólów głowy. Efekt leków złożonych — w postaci mniejszej częstości bólów głowy — był lepszy od monoterapii ($p < 0,05$). Mniejsza częstość bólów głowy u chorych stosujących preparaty złożone może wynikać z mniejszych dawek poszczególnych preparatów i rzadziej występujących działań niepożądanych, w tym także bólów głowy.

Oceniając związek występowania bólów głowy z wszystkimi stosowanymi przez badanych lekami, stwierdzono, że chorzy stosujący leki przeciwnadciśnieniowe i jednocześnie leki hipolipemizujące oraz przeciwcukrzycowe zgłaszali najwięcej bólów głowy. Ponadto w badaniu stwierdzono bardzo wysoki odsetek chorych (42%), którzy stosowali w czasie ostatniego miesiąca leki przeciwbólowe lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W piśmiennictwie odsetek chorych regularnie stosujących NLPZ jest szacowany na 12–26% i zwiększa się z wiekiem [21]. Niekorzystny, presyjny wpływ tych leków na ciśnienie tętnicze jest dobrze znany [22–24]. Jednak

w prezentowanym badaniu, pomimo wysokiego odsetka chorych stosujących NLPZ, ich gabinetowe wartości ciśnienia nie różniły się od wartości ciśnienia tętniczego osób niestosujących NLPZ. Co więcej, osoby te zgłaszały podobnie małą częstość bólów głowy jak stosujący 1 lub 2 leki przeciwnadciśnieniowe. Reakcje na NLPZ są osobniczo zmienne i zależą od wielu czynników, w tym choroby będącej powodem ich stosowania, rodzaju przyjmowanego preparatu przeciwzapalnego oraz towarzyszącego leczenia przeciwnadciśnieniowego. Być może miesięczny okres obserwacji był zbyt krótki dla ujawnienia presyjnego działania NLPZ. Z drugiej strony, ze względu na właściwości przeciwbólowe NLPZ, ich długotrwałe stosowanie może zapobiegać występowaniu bólów głowy.

Wnioski

1. Bóle głowy są bardzo częstą dolegliwością zgłaszaną przez pacjentów leczonych przeciwnadciśnieniowo. Występują przeważnie w okolicy czołowej, częściej u kobiet i chorych z wyższym ciśnieniem rozkurczowym.

2. U chorych na nadciśnienie tętnicze leczonych preparatami złożonymi, pomimo porównywalnej skuteczności hipotensyjnej, częstość bólów głowy była mniejsza niż przy stosowaniu pojedynczych preparatów z 4 podstawowych klas leków przeciwnadciśnieniowych.

3. Związek między lokalizacją bólu głowy po stronie ramienia z wyższym ciśnieniem stwierdzono jedynie u chorych z wyższym ciśnieniem na prawym ramieniu.

4. Mechanizmy tłumaczące wpływ leków przeciwnadciśnieniowych i stosowanych w leczeniu chorób współistniejących na częstość i lokalizację bólów głowy wymagają dalszych badań.

Streszczenie

Wstęp Bóle głowy to najczęściej występujący objaw u chorujących na nadciśnienie tętnicze. Celem badania była ocena częstości występowania i lokalizacji bólów głowy u ambulatoryjnie leczonych pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Ponadto oceniano czynniki związane z występowaniem bólów głowy i testowano hipotezę częstszego występowania bólów po tej stronie głowy, po której stwierdza się wyższe wartości ciśnienia tętniczego na ramieniu.

Materiał i metody Do badania włączono 364 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych farmakologicznie od co najmniej 6 miesięcy, 198 mężczyzn

(wiek $57,2 \pm 11,0$ roku) i 166 kobiet (wiek $59,0 \pm 11,6$ roku). Na podstawie wartości ciśnienia tętniczego uzyskanych w gabinecie lekarskim w warunkach standardowych badań zostali przydzieleni do 3 grup: z wyższym ciśnieniem tętniczym na lewym ramieniu (L), z wyższym ciśnieniem na prawym ramieniu (P) i ze zbliżonymi wartościami ciśnienia na obu ramionach (R) (≤ 9 mm Hg różnicy ciśnienia pomiędzy ramionami). Następnie w kwestionariuszu pacjenci odnotowywali przez miesiąc wszystkie występujące epizody bólów głowy, ich lokalizację (prawa lub lewa okolica skroniowa, okolica potyliczna lub czołowa, z czasem trwania każdego epizodu) oraz stosowane leki zarówno przeciwnadciśnieniowe, jak i inne.

Wyniki Występowanie bólów głowy w ciągu miesiąca zgłosiło 308 (84,6%) osób, z częstością 1–52 epizodów/mies. (średnio $15,3 \pm 8,5$). Najczęściej (140 osób, 45,5%) badani zgłaszali 1–10 bólów głowy w miesiącu. Bóle głowy były częściej zlokalizowane w okolicy czołowej (44,5%) niż w okolicy potylicznej (23,7%) we wszystkich badanych grupach L, P i R ($p < 0,01$). Najwięcej epizodów bólów głowy zgłaszali chorzy z wyższymi wartościami ciśnienia na lewym ramieniu (19,1/mies.), następnie na prawym (11,8/mies.), a najrzadziej ze zbliżonymi wartościami ciśnienia na obu ramionach (7,0/mies.) ($p < 0,01$). Analizując wpływ wszystkich leków zażywanych przez badanych (od 1 do 10), stwierdzono, że najrzadziej bóle głowy zgłaszały osoby stosujące 1 lub 2 leki przeciwnadciśnieniowe. Z częstszym występowaniem bólów głowy wiązały się płeć żeńska ($r = 0,27$, $p < 0,05$) i wyższe wartości ciśnienia rozkurczowego ($r = 0,29$, $p < 0,05$). Po uwzględnieniu wieku i płci istotny okazał się jedynie związek między leczeniem preparatami złożonymi a mniejszą częstością bólów głowy ($r = -0,19$, $p < 0,05$).

Wnioski Bóle głowy są bardzo częstą dolegliwością u chorych leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, występującą częściej u kobiet i osób z wyższym ciśnieniem rozkurczowym. Wynik przeprowadzonego badania wykazał ich najczęstsze występowanie w okolicy czołowej, a nie potylicznej, oraz słaby związek między lokalizacją bólu głowy po stronie, po której stwierdza się wyższe wartości ciśnienia na ramieniu (jedynie u chorych z wyższym ciśnieniem na prawym ramieniu). Mimo porównywalnych wartości ciśnienia tętniczego, u osób leczonych preparatami złożonymi częstość bólów głowy była mniejsza niż u stosujących pojedyncze preparaty z 4 głównych klas leków przeciwnadciśnieniowych.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, bóle głowy, leczenie przeciwnadciśnieniowe

Nadciśnienie Tętnicze 2011, tom 15, nr 2, strony 102–111.

Piśmiennictwo

1. Bulpitt C.J., Dollery C.T., Carne S. Change in symptoms of hypertensive patients after referral to hospital clinic. *Br. Heart J.* 1978; 38: 121–128.
2. Vandenburg M.J., Evans S.J.W., Kelly B.J., Bradshaw F., Currie W.J.C., Cooper W.D. Factors affecting the reporting of symptoms by hypertensive patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 18: 189–194.
3. Erickson S.R., Williams B.C., Gruppen L.D. Perceived symptoms and health-related quality of life reported by uncomplicated hypertensive patients compared to normal controls. *J. Hum. Hypertens.* 2001; 15: 539–548.
4. Cooper W.D., Glover D.R., Hormbrey J.M., Kimber G.R. Headache and blood pressure: evidence of a close relationship. *J. Hum. Hypertens.* 1989; 3: 41–44.
5. Grajek S., Mularek T., Ochotny R., Paradowski S. Bóle głowy u chorych na nadciśnienie tętnicze. *Pol. Tyg. Lek.* 1985; 40: 299–304.
6. Kruszewski P., Bieniaszewski L., Neubauer J., Krupa-Wojciechowska B. Headache in patients with mild to moderate hypertension is generally not associated with simultaneous blood pressure elevation. *J. Hypertens.* 2000; 18: 437–444.
7. Gupta V.K. Systemic hypertension, headache and ocular hemodynamics: a new hypothesis. *Med. Gen. Med.* 2006; 8: 63–73.
8. Lane D., Beevers M., Barnes N. i wsp. Inter-arm differences in blood pressure: when are they clinically significant? *J. Hypertens.* 2002; 20: 1089–1095.
9. Orme S., Ralph S.G., Birchall A., Lawson-Matthew P., McLean K., Channer K.S. The normal range for inter-arm differences in blood pressure. *Age Aging* 1999; 28: 537–542.
10. Cirillo M., Stellato D., Lombardi C., De Santo N.G., Covelli V. Headache and cardiovascular risk factors: positive association with hypertension. *Headache* 1999; 39: 409–416.
11. Law M., Morris J.K., Jordan R., Wald N. Headaches and the treatment of blood pressure: results from a meta-analysis of 94 randomized placebo-controlled trials with 24 000 participants. *Circulation* 2005; 112: 2301–2306.
12. Kjellgren K.I., Ahlner J., Dahlof B., Gill H., Hedner T., Saljo R. Perceived symptoms amongst hypertensive patients in routine clinical practice — a population-based study. *J. Intern. Med.* 1998; 244: 325–332.
13. Pająk A., Klocek M., Grodzicki T., Kawalec E., Kawecka-Jaszcz K. Występowanie objawów niepożądanych a skuteczność leczenia pierwotnego nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 1999; 3: 182–191.
14. Muiesan M.L., Padovani A., Salvetti M. i wsp. Headache: Prevalence and relationship with office and ambulatory blood pressure in general population (the Vobarno Study). *Blood Press.* 2006; 15: 14–19.
15. Gus M., Fuchs F.D., Pimentel M., Rosa D., Melo A.G., Moreira L.B. Behavior of ambulatory blood pressure surrounding episodes of headache in mildly hypertensive patients. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 252–255.
16. Fuchs F.D., Gus M., Moreira L.B., Moreira W.D., Goncalves S.C., Nunes G. Headache is not more frequent among patients with moderate to severe hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2003; 17: 787–790.
17. Hansson L., Smith D.H.G., Reeves R., Lapuerta P. Headache in mild-to moderate hypertension and its reduction by irbesartan therapy. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1654–1658.
18. Owada K. Efficacy of candesartan in the treatment of migraine in hypertensive patients. *Hypertens. Res.* 2004; 27: 441–446.
19. Hagen K., Stovner J.L., Vatten L., Holmen J., Zwart J.-A., Bovim G. Blood pressure and headache: a prospective study of 22 685 adults in Norway. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 72: 463–466.
20. Ghione S. Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. *Hypertension* 1996; 28: 494–504.
21. Johnson A.G. NSAIDs and blood pressure. Clinical importance for older patients. *Drugs Aging* 1998; 12: 17–27.
22. Frishman W.H. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 18–25.
23. Antman E.M., Bennett J.S., Daugherty A., Furberg C., Roberts H., Taubert K.A. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115: 1634–1642.
24. Kawecka-Jaszcz K., Olszanecka A., Olszanecki R. Wpływ niesteroidowych leków przeciwzapalnych i selektywnych inhibitorów COX-2 na ciśnienie tętnicze i ryzyko sercowo-naczyniowe. W: Więcek A., Kokot F. (red.). *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym*. Tom IV. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 137–146.