

Paradoks nadciśnienia tętniczego – coraz więcej niewłaściwie kontrolowanej choroby pomimo lepszego leczenia

Aram V. Chobanian, MD

Boston University Medical Center, Boston, Massachusetts,
Stany Zjednoczone
Adres do korespondencji:
Dr Chobanian
Boston University Medical Center, 650 Albany St.,
Boston, MA 02118, USA
e-mail: achob@bu.edu

N Engl J Med 2009, 361:878-887

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (2): 24-36

Leczenie nadciśnienia tętniczego jest jednym z głównych sukcesów medycyny ostatniego półwiecza. Zdumiewający postęp w leczeniu stworzył nowe możliwości obniżania ciśnienia tętniczego u niemal wszystkich osób z nadciśnieniem. Mimo to pozostaje ono ważnym problemem zdrowia publicznego, a częstość jego występowania zwiększa się na całym świecie [1]. Co więcej, mimo postępu w leczeniu zwiększa się również liczba osób z niewłaściwie kontrolowanym ciśnieniem tętniczym. W artykule autor omówił czynniki odpowiedzialne za ten paradoks oraz strategie konieczne w celu rozwiązania tego narastającego problemu.

Wczesne podejście do leczenia

Nadciśnienie tętnicze jest ważnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i nerek, a wcześniejsze dane wskazują, że nieleczone skraca oczekiwaną długość życia o mniej więcej 5 lat [2]. Mimo iż firmy ubezpieczeniowe już dawno uzyskały informacje wiążące ciśnienie tętnicze z przedwczesnymi zgonami [3], aż do lat pięćdziesiątych XX wieku wśród lekarzy przeważał pogląd, że obniżanie podwyższonego ciśnienia tętniczego jest szkodliwe, ponieważ upośledza perfuzję ważnych dla życia narządów i w ten sposób zwiększa ryzyko chorób układu krążenia i nerek [4]. Pionierami, którzy myśleli inaczej i intensywnie obniżali ciśnienie tętnicze, byli Walter Kempner, Reginald Smithwick i Robert Wilkins. Każdy z nich stosował inną metodę: Kempner modyfikował dietę, Smithwick stosował leczenie chirurgiczne, a Wilkins – farmakoterapię.

Kempner przepisywał dietę składającą się głównie z ryżu i owoców o małej wartości energetycznej, małej zawartości białek, tłuszczów i sodu (<30 mmol na dobę). Dieta wywoływała ketozę, prowadziła do zmniejszenia masy ciała oraz obniżenia ciśnienia tętniczego [5]. Jej przestrzeganie było trudne, ale wielu pacjentów zgłaszało się do przychodni Kempnera w Duke Medical Center w celu leczenia nadciśnienia tętniczego lub otyłości. U niektórych chorych w czasie terapii zmniejszało się ciężkie nadciśnienie i poprawiała się funkcja nerek, ale przez wiele lat prace Kempnera nie były traktowane poważnie przez akademicką społeczność medyczną.

Smithwick, który kierował kliniką chirurgiczną na Uniwersytecie Bostońskim, opracował chirurgiczną metodę leczenia nadciśnienia tętniczego. Obejmowała obustronną sympatektomię piersiowo-lędźwiową ze splanchnectomią, polegającą na resekcji zwojów współczulnych od poziomu dolnych korzeni w odcinku piersiowym do poziomu górnych korzeni w odcinku lędźwiowym oraz usunięciu większej części nerwu trzewnego większego [6]. Operacja wiązała się z dość częstymi powikłaniami, w tym zwłaszcza objawową hipotonią ortostatyczną, ale podobnie jak w przypadku diety Kempnera, niektórzy pacjenci z ciężkim nadciśnieniem odnieśli korzyść z tego leczenia i przeżyli do czasu, kiedy pojawiły się skuteczne metody farmakoterapii.

Wilkins, jeden z moich nauczycieli, został w 1945 roku szefem kliniki kardiologicznej na Uniwersytecie Bostońskim. Jego zainteresowanie nadciśnieniem tętniczym zwiększyło się ze względu na to, że w tym samym ośrodku leczono wielu pacjentów Smithwicka. James Shannon,

wówczas kierownik Squibb Institute, a później dyrektor National Institutes of Health, poprosił Wilkinsa o podjęcie współpracy z firmą Squibb w zakresie opracowywania leków hipotensyjnych. Mniej więcej w tym samym czasie do zespołu badawczego Wilkinsa dołączył Edward Freis, któremu polecono zająć się badaniami nad hemodynamicznymi właściwościami nowych leków hipotensyjnych. Jednym z nich była pentakwina, lek przeciwmalaryczny wywołujący ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego. Chociaż badania nad lekiem przerwano ze względu na częste działania niepożądane, okazało się, że u małej liczby pacjentów pentakwina spowodowała ustąpienie fazy złośliwej nadciśnienia [7]. Pod koniec lat czterdziestych i na początku lat pięćdziesiątych XX wieku nastąpił intensywny rozwój leków hipotensyjnych, a kilka leków, w tym wyciąg z rauwolfii żmijowej (*Rauwolfia serpentina*), alkaloidy ciemniężycy (*Veratrum*), leki blokujące zwoje oraz hydralazynę, zbadano w laboratoriach Wilkinsa i innych [8,9]. Freisa zatrudniono na Uniwersytecie Georgetown i w Veterans Administration Hospital w Waszyngtonie i kontynuował tam badania, konkurując ze swoim nauczycielem.

Wilkins był coraz bardziej przekonany o korzyściach z leczenia hipotensyjnego i w 1952 roku napisał: „Żaden przypadek nadciśnienia z prawidłową czynnością nerek nie powinien być uważany za niemożliwy do leczenia, chyba że zostanie wykazane inaczej” [8]. Wilkins i jego współpracownicy zaczęli łączyć leki o różnych mechanizmach działania, kiedy pierwszy zastosowany lek nie obniżał odpowiednio ciśnienia tętniczego. Strategia stopniowej intensyfikacji leczenia (step-care) pozostała podstawowym sposobem postępowania. Liczba leczonych pacjentów z nadciśnieniem szybko się zwiększała, zwłaszcza kiedy pod koniec lat pięćdziesiątych wprowadzono diuretyki tiazydowe. Pierwsze zastosowanie chlorotiazydów w leczeniu nadciśnienia tętniczego zostało niemal jednocześnie opisane przez grupy Wilkinsa i Freisa. Obaj też niezwłocznie opublikowali te doniesienia, Wilkins i Hollander w *Boston Medical Quarterly* [10], a Freis i Wilson w *Medical Annals of the District of Columbia* [11]. Konkurencja między badaczami była zacięta, ale obaj dostali za swoje prace prestiżową nagrodę Laskera: Wilkins w 1958 roku, a Freis w 1971 roku.

Korzyści ze stosowania leków hipotensyjnych

W ciągu 50 lat od wprowadzenia diuretyków tiazydowych do użytku w praktyce klinicznej zarejestrowano wiele klas leków hipotensyjnych (tab. 1). Pięć z nich – diuretyki, beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści wapnia i antagoniści receptora dla angiotensyny (ARB) – to obecnie podstawowe klasy stosowane w leczeniu nadciśnienia [12]. Przeprowadzono też kilka prób klinicznych, w których wykazano jednoznaczne korzyści z terapii, począwszy od leczenia fazy złośliwej nadciśnienia [13]. Później w przełomowych badaniach prowadzonych pod egidą Veterans Administration wyka-

TABELA 1 Postęp w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Dekada i sposób leczenia
1940-1950
Tiocyjanian potasu
Dieta Kempnera
Sympatektomia piersiowo-lędźwiowa
1950-1960
Alkaloidy rauwolfii żmijowej (<i>Rauwolfia serpentina</i>)
Leki blokujące zwoje współczulne
Alkaloidy ciemniężycy (<i>Veratrum</i>)
Hydralazyna
Guanetydyna
Diuretyki tiazydowe
1960-1970
Agoniści receptorów α_2 -adrenergicznych
Spironolakton
Antagoniści receptorów β -adrenergicznych
1970-1980
Antagoniści receptorów α_1 -adrenergicznych
Inhibitory konwertazy angiotensyny
1980-1990
Antagoniści wapnia
1990-2000
Antagoniści receptora dla angiotensyny
Antagoniści receptora dla endoteliny*
2000-2010
Inhibitory reniny

*Ta klasa leków nie została zarejestrowana do stosowania w praktyce klinicznej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

zono znaczne zmniejszenie częstości incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów, u których ciśnienie rozkurczowe przed leczeniem wynosiło 115-129 mm Hg [14], a potem to samo wykazano u pacjentów z ciśnieniem rozkurczowym 90-114 mm Hg [15]. Korzyści z leczenia w pierwszym z badań były tak duże, że istotny statystycznie wpływ w porównaniu z placebo zaobserwowano już w grupie interwencji składającej się z zaledwie 73 pacjentów, których leczono przez 18 miesięcy.

W późniejszych próbach klinicznych kontrolowanych placebo wykazano znaczenie obniżania ciśnienia tętniczego u pacjentów w podeszłym wieku z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, stosując leczenie oparte na podawaniu diuretyków lub antagonistów wapnia [16,17]. Ostatnio podobne dowody uzyskano u pacjentów w wieku powyżej 80 lat, u których leczenie diuretykiem i inhibitorem ACE wiązało się ze znacznym zmniejszeniem umieralności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych [18].

Korzyści uzyskane dzięki leczeniu hipotensyjnym są naprawdę imponujące. W próbach klinicznych kontrolowanych placebo częstość udarów mózgu zmniejszyła się przeciętnie o 35-40%, incydentów wieńcowych o 20-25%, a zastoinowej niewydolności serca o ponad 50%. Nadciśnienie złośliwe stało się rzadkim stanem, a ostra niewydolność serca i udary krwotoczne w przebiegu nadciśnienia tętniczego zdarzają się obecnie rzadko.

Zmieniające się podejście do leczenia

Leczenie nadciśnienia tętniczego ulega ciągłym zmianom, w miarę jak dostępne stają się nowe leki hipotensyjne i nowe dane z prób klinicznych. Na podstawie obecnie dostępnych informacji autor opracowania zaleciłby następujące podejście do leczenia.

MODYFIKACJA STYLU ŻYCIA

Wykazano, że pewne zmiany stylu życia obniżają ciśnienie tętnicze i powinny być zalecane u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem. Obejmują one kontrolę masy ciała, wysiłek fizyczny, ograniczenie spożycia sodu i zwiększenie spożycia potasu, ograniczenie spożycia alkoholu oraz stosowanie diety DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), w której kładzie się nacisk na duże spożycie owoców, warzyw, węglowodanów złożonych i ubogotłuszczowych produktów mlecznych oraz ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych [19]. Zmniejszenie ciśnienia skurczowego, które można uzyskać dzięki wprowadzeniu tych zmian, wynosi przeciętnie 5-10 mm Hg w przypadku zmniejszenia masy ciała o 10 kg, 8-14 mm Hg po wprowadzeniu diety DASH, 2-8 mm Hg po ograniczeniu spożycia sodu, 4-9 mm Hg w przypadku zwiększenia aktywności fizycznej oraz 2-4 mm Hg w przypadku ograniczenia spożycia alkoholu.

W żadnej próbie klinicznej nie oceniono bezpośrednio wpływu interwencji w zakresie stylu życia na rokowanie sercowo-naczyniowe. Pośrednie dane wskazujące na korzystne działanie uzyskano jednak w 10-15-letniej obserwacji w badaniach TOHP I i TOHP II (Trial of Hypertension Prevention I i II, numer w rejestrze prób klinicznych ClinicalTrials.gov: NCT00000528), w których oceniano wpływ modyfikacji stylu życia, w tym ograniczenia spożycia soli [20,21]. W długoterminowej obserwacji w grupach, które przypisano do interwencji obejmującej ograniczenie spożycia sodu, wystąpiło znacznie mniej incydentów sercowo-naczyniowych niż w gru-

pie kontrolnej [22]. Stosunek wydalania sodu z moczem do wydalania potasu wykazywał silniejszą korelację z częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych niż samo wydalanie sodu, co pozwala sądzić, że większe spożycie potasu wywierało korzystny wpływ [23].

LEKI HIPOTENSYJNE

U większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia wymaga zastosowania farmakoterapii. Dostępnych jest wiele doskonałych leków.

Za najbardziej przydatne klasy leków uważa się diuretyki tiazydowe, beta-adrenolityki, inhibitory ACE, antagonistów wapnia oraz ARB, ponieważ w próbach klinicznych wykazano, że leki z tych klas ograniczają występowanie powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [12,24]. Wszystkie te klasy leków wywierają mniej więcej taki sam wpływ na ciśnienie tętnicze [25], chociaż mogą różnić się skutecznością u poszczególnych pacjentów. Uzyskanie docelowego ciśnienia tętniczego wymaga u większości pacjentów zastosowania co najmniej dwóch leków hipotensyjnych. Dlatego stworzono kilka preparatów będących stałymi połączeniami dwóch leków w jednej tabletkie [26], a ostatnio pojawił się również preparat zawierający trzy leki, który jest połączeniem antagonisty wapnia, ARB i diuretyku tiazydowego.

W celu ustalenia, czy określony lek lub połączenie leków ma przewagę nad innymi, przeprowadzono kilka porównawczych prób klinicznych. W badaniach tych stwierdzono niewielkie różnice w głównych wynikach leczenia między poszczególnymi klasami leków, pod warunkiem, że uzyskano równoważne obniżenie ciśnienia tętniczego (tab. 2) [27-33], natomiast nawet małe różnice ciśnienia między porównywanymi grupami leczenia, rzędu 3/2 mm Hg, wiązały się z istotnymi różnicami pod względem niektórych wyników leczenia [30,34]. Tylko w nielicznych próbach klinicznych wykazano przewagę pewnego leku lub połączenia leków nad innym lecze-

TABELA 2 Próby kliniczne, w których porównywano różne leki hipotensyjne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym*

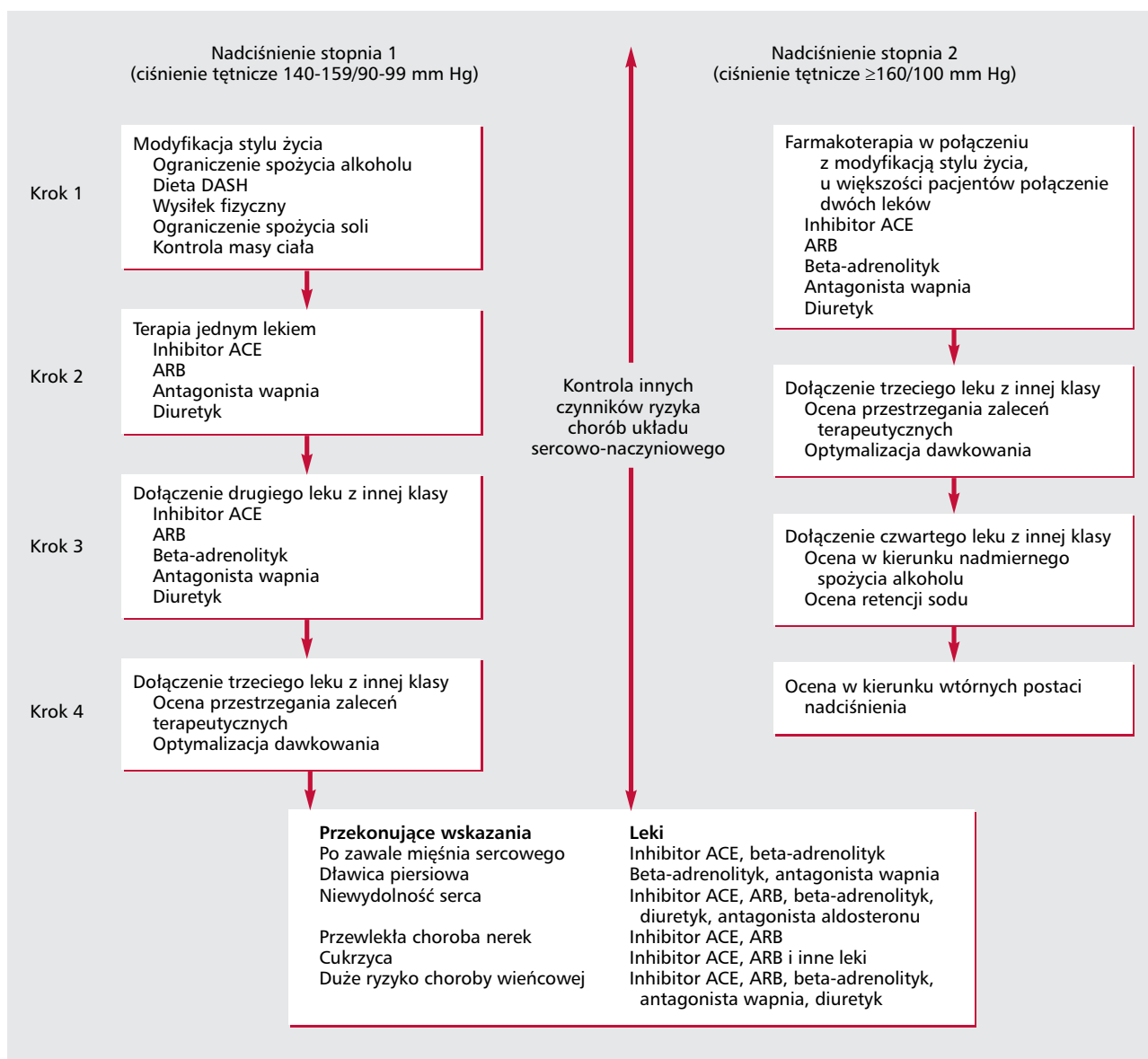
Nazwa badania	Porównanie leków	Główny wynik leczenia
STOP-2 [27]	Diuretyk tiazydowy + beta-adrenolityk vs inhibitor ACE + antagonist wapnia	Bez istotnej różnicy
ALLHAT [28]	Diuretyk tiazydowy vs inhibitor ACE lub antagonist wapnia	Bez istotnej różnicy
INVEST [29]	Diuretyk tiazydowy + beta-adrenolityk vs inhibitor ACE + antagonist wapnia	Bez istotnej różnicy
ASCOT [30]	Diuretyk tiazydowy + beta-adrenolityk vs inhibitor ACE + antagonist wapnia	Bez istotnej różnicy
LIFE [31]	Antagonista receptora dla angiotensyny vs beta-adrenolityk	Antagonista receptora dla angiotensyny lepszy
ANBP2 [32]	Diuretyk tiazydowy vs inhibitor ACE	Inhibitor ACE lepszy tylko u mężczyzn
ACCOMPLISH [33]	Inhibitor ACE + diuretyk tiazydowy vs inhibitor ACE + antagonist wapnia	Przewaga połączenia inhibitora ACE i antagonisty wapnia

*ACCOMPLISH – Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension, ACE – konwertaza angiotensyny, ALLHAT – Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ANBP2 – Second Australian National Blood Pressure Study, ASCOT – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, INVEST – International Verapamil-Trandolapril Study, LIFE – Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension; STOP-2 – Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. W niektórych badaniach stosowano diuretyk tiazydopodobny, a nie tiazyd.

niem. W badaniu LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension, numer w rejestrze prób klinicznych ClinicalTrials.gov: NCT00338260) leczenie oparte na podawaniu losartanu wiązało się z mniejszą liczbą incydentów sercowo-naczyniowych niż leczenie oparte na podawaniu atenololu [31]. W badaniu ANBP2 (Second Australian National Blood Pressure Study) hamowanie aktywności ACE wiązało się z nieco mniejszą częstością powikłań sercowo-naczyniowych niż leczenie oparte na podawaniu diuretyku tiazydowego, przy tym tę różnicę zaobserwowano u mężczyzn, ale nie u kobiet [32]. W badaniu ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension, numer w rejestrze prób klinicznych ClinicalTrials.gov: NCT00170950) połączenie benazeprilu i amlodypiny miało przewagę nad połączeniem benazeprilu i hydrochlorotiazydu [33]. Większość

danych wskazuje jednak na to, że najważniejszym aspektem leczenia jest obniżenie ciśnienia tętniczego, a nie sposób jego uzyskania.

Istnieją jednak pewne sytuacje, dla których uzyskano dane potwierdzające skuteczność zastosowania określonych klas leków hipotensyjnych. Dotyczy to stosowania inhibitorów ACE i ARB u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą, zastoinową niewydolnością serca lub po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego, a także beta-adrenolityków u pacjentów z dławicą piersiową, po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego, z zaburzeniami rytmu serca lub z niewydolnością serca [12]. Wyboru leków można również dokonywać w oparciu o choroby współistniejące, w których dany lek może przynosić dodatkowe korzyści (np. antagoniści wapnia i beta-adrenolityki u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącymi migrenowymi bólami głowy).



RYCINA 1 Algorytm leczenia nadciśnienia tętniczego.

ACE – konwertaza angiotensyny, ARB – antagonistę receptora dla angiotensyny, DASH – Dietary Approaches to Stop Hypertension.

NOWY ALGORYTM LECZENIA

Mimo iż w 7th Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure z 2003 roku zalecono diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne jako preferowane początkowe leczenie u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, uzyskane później dane z badań LIFE, ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [30], ANBP2 i ACCOMPLISH wskazują na potrzebę bardziej elastycznego podejścia do wyboru leków. W sumie badania te dowodzą, że kilka klas leków charakteryzujących się zadowalającym profilem działań niepożądanych może ograniczać występowanie powikłań sercowo-naczyniowych w stopniu podobnym do tego, który można uzyskać, stosując diuretyki. Ponadto, ponieważ dostępne są lub wkrótce będą generyczne preparaty leków należących do każdej z tych klas, przewaga diuretyków pod względem kosztów leczenia stała się znacznie mniej istotna.

Nowy algorytm leczenia, który zaleca autor opracowania, przedstawiono na rycinie 1. Podejście do leczenia różni się nieco w zależności od ciężkości nadciśnienia tętniczego. W nadciśnieniu stopnia 1 (ciśnienie tętnicze 140-159/90-99 mm Hg) przed rozpoczęciem farmakoterapii wskazane jest rozpoczęcie leczenia od zmian w stylu życia. Jako początkowe leki można rozważyć diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne, inhibitory ACE, antagonistów wapnia oraz ARB, biorąc pod uwagę doświadczenie lekarza, akceptację leczenia przez pacjenta oraz występowanie przekonujących wskazań do stosowania określonych klas leków oraz chorób współistniejących. Ponieważ najnowsze dane wskazują na to, że tradycyjne beta-adrenolityki, takie jak atenolol i metoprolol, nie są równie skuteczne pod względem zmniejszania ryzyka udaru mózgu jak pozostałe cztery klasy leków [35], ich wykorzystywanie jako leków pierwszego rzutu, zwłaszcza

u osób w podeszłym wieku, powinno być ograniczone do pacjentów z wyżej wymienionymi przekonującymi wskazaniami do stosowania tej klasy. Nie wiadomo, czy podobne ograniczenia powinny dotyczyć również stosowania nowszych beta-adrenolityków, wykazujących właściwości naczyniorozkurczowe, takich jak karwedilol.

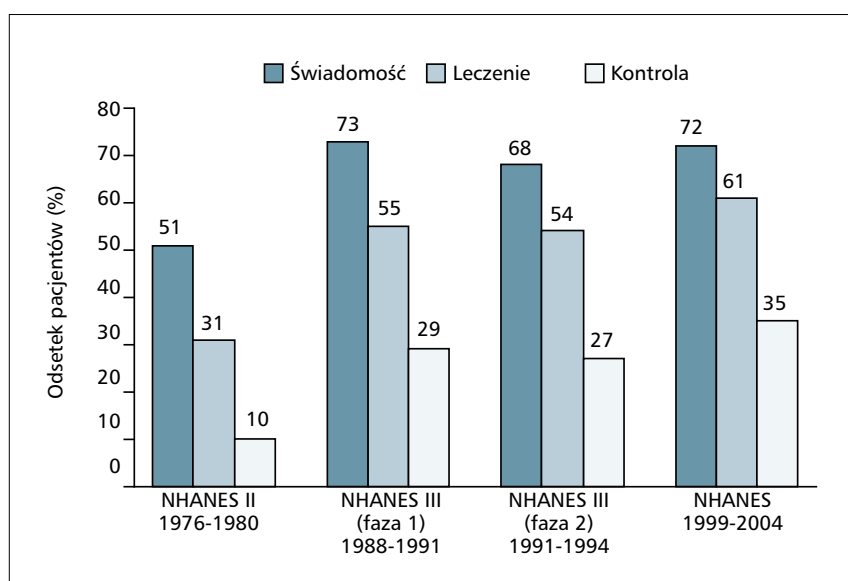
W nadciśnieniu stopnia 2 (ciśnienie tętnicze >160/100 mm Hg) farmakoterapię należy rozpoczynać niezwłocznie, razem z modyfikacją stylu życia. U niektórych pacjentów jako początkowe leczenie można stosować połączenie dwóch leków. Należy rozważyć ocenę w kierunku wtórnych postaci nadciśnienia, kiedy zastosowanie trzech lub więcej leków hipotensyjnych z różnych klas nie pozwala odpowiednio kontrolować ciśnienia tętniczego.

Prawdopodobnie w przyszłości wybór leków zostanie ułatwiony przez dane farmakogenetyczne, ale obecnie dostępnych jest niewiele takich informacji. Coraz większe zainteresowanie budzi również rozpoczynanie farmakoterapii hipotensyjnej w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, a nie bezwzględnych wartości ciśnienia tętniczego [36], ale nie ma bezpośrednich dowodów potwierdzających zasadność takiego podejścia do leczenia.

Mimo iż dostępnych jest wiele doskonałych leków hipotensyjnych, wciąż prowadzone są poszukiwania nowych. Obecnie trwają badania dotyczące kilku interesujących nowych leków, w tym antagonisty receptora endotelinowego typu A, darusentanu [37], który być może zostanie wkrótce zarejestrowany do leczenia nadciśnienia opornego. Do nowych metod leczenia we wczesnej fazie prób klinicznych należą: szczepionka blokująca aktywność angiotensyny II [38], antagoniści receptora kannabinoidowego typu 1 [39] oraz alagebrium, lek zaburzający tworzenie wiązań krzyżowych między cząsteczkami kolagenu i elastyny i w ten sposób zmniejszający sztywność tętnic oraz mięśnia sercowego [40].

RYCINA 2 Świadomość, leczenie i kontrola nadciśnienia tętniczego w Stanach Zjednoczonych (1976-2004).

Nadciśnienie tętnicze zdefiniowano jako ciśnienie wynoszące 140/90 mm Hg lub więcej u osób w wieku 18-74 lata. Pomimo znacznego postępu w dziedzinie leczenia nadciśnienia tętniczego, który nastąpił w ostatnich latach, mniej więcej 28% Amerykanów z nadciśnieniem nie wie, że ma nadciśnienie, 39% chorych nie jest leczonych, a u 65% nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego. Źródła danych: Chobanian i wsp. [12] oraz Cutler i wsp. [41] i NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey.



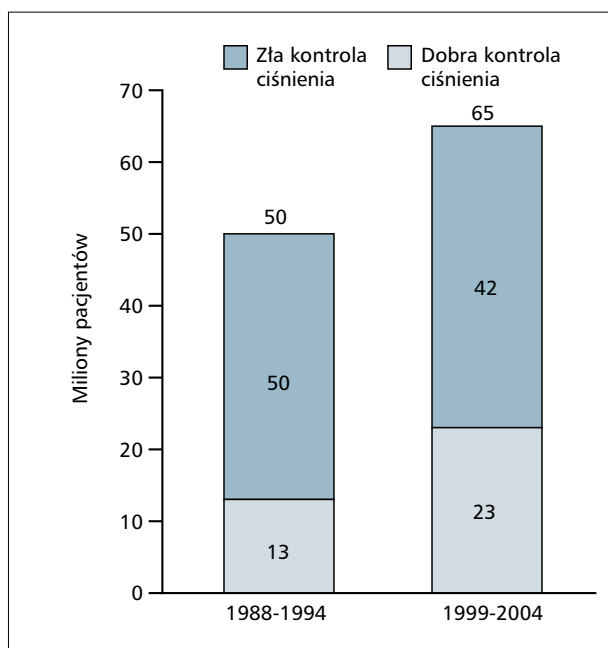
Kontrola nadciśnienia tętniczego

Kontrola nadciśnienia tętniczego pozostaje niedostateczna pomimo dostępności wielu doskonałych, skutecznych i dobrze tolerowanych leków. Najnowsze dane wskazują, że w przybliżeniu 28% Amerykanów z nadciśnieniem nie zdaje sobie sprawy z tego, że ma nadciśnienie, 39% chorych jest nieleczonych, a u 65% nie uzyskano obniżenia ciśnienia tętniczego do mniej niż 140/90 mm Hg (ryc. 2) [41]. Jeszcze rzadziej nadciśnienie kontrolowane jest u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą, stabilną dławicą piersiową, ostrymi zespołami wieńcowymi lub dysfunkcją lewej komory, u których zaleca się docelowe ciśnienie tętnicze 130/80 mm Hg lub mniej [12,24]. Tę niewielką częstość kontroli nadciśnienia można przypisywać nieskutecznemu leczeniu zwiększonego ciśnienia skurczowego.

Na częstość kontroli nadciśnienia i innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wpływają rasa, pochodzenie etniczne oraz wysokość dochodów. W badaniu NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) w latach 1999-2000 wykazano, że leczenie obniżało ciśnienie tętnicze poniżej 140/90 mm Hg u 33% pacjentów rasy białej, ale tylko u 28% pacjentów rasy czarnej i 18% pacjentów pochodzenia latynoskiego [43]. W ciągu 25 lat obserwacji w badaniu MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial, numer w rejestrze prób klinicznych ClinicalTrials.gov: NCT00000487) umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród osób rasy czarnej była o 25% większa niż wśród osób rasy białej. Tę różnicę można wytłumaczyć różnicami wartości ciśnienia tętniczego, występowania cukrzycy, częstości palenia tytoniu i wysokości dochodów [44]. Przyczyny leżące u podłoża tych nierówności zdrowotnych są złożone i obejmują takie czynniki, jak dostępność ubezpieczenia zdrowotnego, dostęp do wysokiej jakości opieki medycznej, a także różnice kulturowe i różnice podejścia do kwestii zdrowotnych między pacjentami a ich lekarzami. Koszty społeczne wynikające z tych nierówności są znaczne i istnieje pilna potrzeba systemowego rozwiązania tego problemu.

Wzrost częstości występowania nadciśnienia tętniczego

Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego na całym świecie stale wzrasta. Dane uzyskane w badaniu NHANES wskazują, że w Stanach Zjednoczonych liczba dorosłych osób z nadciśnieniem zwiększyła się z około 50 milionów w latach 1988-1994 do 65 milionów w latach 1999-2004 [41]. Przewiduje się, że rozpowszechnienie nadciśnienia na całym świecie zwiększy się z około miliarda osób w 2000 roku do 1,5 miliarda w 2025 roku [2]. Pomimo postępu w leczeniu oraz wzrostu częstości kontroli nadciśnienia w ciągu ostatnich dwóch dekad łączna liczba osób z niewłaściwie kontrolowanym nadciśnieniem w Stanach Zjednoczonych zwiększyła się z 37 do 42 milionów (ryc. 3).



RYCINA 3 Zmiany rozpowszechnienia i kontroli nadciśnienia tętniczego w Stanach Zjednoczonych (1988-2004).

Łączna liczba osób z niewłaściwie kontrolowanym nadciśnieniem zwiększyła się w ciągu ostatnich dwóch dekad z 37 do 42 milionów, mimo że w tym samym czasie odsetek chorych z dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego zwiększył się z 27 do 35%. Źródła danych: Chobanian i wsp. [12] oraz Cutler i wsp. [41].

Co można zrobić, aby odwrócić ten trend? Aby zwrócić uwagę na duże ryzyko nadciśnienia u osób z ciśnieniem tętniczym w przedziale 120-130/80-89 mm Hg, w zaleceniach w 7th Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure sklasyfikowano ten przedział wartości ciśnienia jako stan przednadciśnieniowy (prehypertension) [12]. Progresa od stanu przednadciśnieniowego do nadciśnienia może być stosunkowo szybka, a nadciśnienie ostatecznie rozwija się u większości osób, jeżeli żyją one wystarczająco długo. W populacji ocenianej w Framingham Heart Study w przybliżeniu u 90% osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym w wieku 55-65 lat w ciągu następnych 20 lat rozwinęło się nadciśnienie [45]. W międzynarodowym badaniu ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities, numer w rejestrze prób klinicznych ClinicalTrials.gov: NCT00005131), w którym obserwowano przez 9 lat ponad 15 000 pacjentów w wieku 45-64 lata, przeciętny skorygowany względem wieku wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego w ciągu 5 lat wyniósł od 4 do 7 mm Hg [46].

U osób ze stanem przednadciśnieniowym – stanowiących ponad 30% dorosłej populacji Stanów Zjednoczonych – ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego jest większe niż przeciętnie [47]. Począwszy od wartości ciśnienia odpowiadających stanowi przednadciśnieniowemu wpływ ciśnienia tętniczego na ryzyko sercowo-naczyniowe jest progresywny i ciągły, a każdy wzrost ciśnienia o 20/10 mm Hg wiąże się z mniej więcej dwukrotnym wzrostem ryzyka [48]. U osób ze stanem przednadciśnieniowym stwierdza się również częstsze

TABELA 3 Czynniki ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego*

Predyspozycja genetyczna lub wywiad rodzinny
Rasa czarna
Rozpoznanie stanu przednadciśnieniowego
Starszy wiek
Otyłość
Duże spożycie sodu i małe spożycie potasu
Nadmierne spożycie alkoholu
Niski status społeczno-ekonomiczny
Bezdech podczas snu
Stosowanie niektórych nielegalnych używek lub leków dostępnych bez recepty lekarskiej

* Za Chobanianem i wsp. [26].

występowanie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak zaburzenia lipidowe, cukrzyca, oporność na insulinę, otyłość i zespół metaboliczny [47], a powikłania narządowe pojawiają się u tych osób wcześniej niż u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [49]. Pacjenci ze stanem przednadciśnieniowym powinni więc być celem interwencji dotyczących stylu życia, które obniżają ciśnienie tętnicze lub opóźniają wystąpienie nadciśnienia, a także ułatwiają kontrolę innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Do rozwoju nadciśnienia tętniczego może przyczyniać się kilka czynników (tab. 3) [26]. Niedawne analizy całego genomu ujawniły występowanie kilku polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) będących markerami loci genetycznych związanych z ciśnieniem tętniczym [50,51]. Dopiero w przyszłości przekonamy się, czy któreś z nich staną się celem prewencji lub leczenia nadciśnienia. Spożycie soli i masa ciała mają szczególne znaczenie dla wzrostu ciśnienia tętniczego z wiekiem. Taki wzrost ciśnienia obserwuje się rzadko w społeczeństwach, w których spożycie chlorku sodu nie przekracza 50 mmol na dobę [52]. Spożycie soli w Stanach Zjednoczonych zwiększyło się w ciągu ostatnich 25 lat i obecnie wynosi przeciętnie 150-170 mmol na dobę (od 3,5-4,0 g sodu) [53,54]. Ten wzrost spożycia soli mógł również przyczynić się do narastającego w tym samym okresie problemu otyłości, wywołując zwiększenie spożycia płynów, zwłaszcza w postaci wysokokalorycznych napojów bezalkoholowych [55].

Główne czynniki przyczyniające się do sodowrażliwości ciśnienia tętniczego są słabo poznane. Kilka mutacji pojedynczych genów, które bezpośrednio wpływają na zwrotne wchłanianie sodu w nerkach, może wywoływać nadciśnienie, ale takie warianty obserwuje się u niewielu osób [56]. Wrażliwość na sól jest większa u osób rasy czarnej, w podeszłym wieku oraz pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [57]. Ograniczenie spożycia soli powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego u osób z prawidłowym ciśnieniem i u osób z nadciśnieniem, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych [58]. Ekstrapolując dane z badania Intersalt (numer w rejestrze prób klinicznych ClinicalTrials.gov: NCT00005763), można sądzić, że zmniejszenie spożycia soli o 50 mmol na dobę poniżej obecnego średniego spoży-

cia (czyli o mniej więcej jedną trzecią) spowodowałoby obniżenie ciśnienia tętniczego przeciętnie o 4,2/2,5 mm Hg u osób z nadciśnieniem i o 2,0/1,0 mm Hg u osób z ciśnieniem prawidłowym [59].

Stosunek spożycia sodu do spożycia potasu koreluje lepiej z ciśnieniem tętniczym niż wielkość spożycia każdego z tych kationów [60]. Diety składające się głównie z produktów przetworzonych zawierają nie tylko dużo sodu, ale również mało potasu. Przeciętne spożycie potasu w Stanach Zjednoczonych wynosi 50-60 mmol na dobę [60]. Institute of Medicine zalecił, aby spożycie sodu u osób dorosłych wynosiło 50-65 mmol na dobę, a spożycie potasu 120 mmol na dobę [61], ale jesteśmy dalecy od osiągnięcia tych celów.

W niektórych krajach, takich jak Finlandia i Wielka Brytania, dzięki intensywnym działaniom istotnie zmniejszyło się spożycie sodu. W Finlandii w ciągu ostatnich 30 lat przeciętne spożycie sodu zmniejszyło się o jedną trzecią, czemu towarzyszyło obniżenie ciśnienia tętniczego w populacji [62]. Intensywny program prowadzony w Finlandii obejmował szerokie działania edukacyjne oraz współpracę przemysłu w zakresie opracowywania produktów o małej zawartości sodu i umieszczania ostrzegawczych etykiet na produktach o dużej zawartości sodu. Kiedy spożycie sodu zostanie zmniejszone na kilka tygodni, u większości osób następuje zmiana progu odczuwania smaku polegająca na zwiększeniu wrażliwości na smak soli [63], co ułatwia długoterminowe ograniczenie jej spożycia.

Jednym z głównych czynników przyczyniających się do wzrostu rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego jest zwiększanie się masy ciała w populacji. Redukcja masy ciała u osób z nadwagą lub otyłością może zapobiegać nadciśnieniu lub opóźnić jego wystąpienie [64]. Niestety, występowanie otyłości wciąż się zwiększa [65].

Zmiany społeczne, które nastąpiły w ciągu ubiegłych 30 lat, wywarły niekorzystny wpływ na nawyki i preferencje żywieniowe. Szybki rozwój przemysłu żywności typu fast food i wzrost spożycia takich przemysłowo przygotowywanych potraw spowodował zwiększenie wartości energetycznej spożywanych produktów żywnościowych, zwiększenie spożycia tłuszczów nasyconych i soli oraz zmniejszenie spożycia owoców, warzyw i węglowodanów złożonych [55]. Ze względu na wzrost porcji i wprowadzanie na rynek wysokokalorycznych produktów o mniejszej wartości odżywczej wartość energetyczna produktów żywnościowych spożywanych przez osoby dorosłe zwiększyła się w tym okresie przeciętnie o 300 kcal na dobę [55,66,67].

Głęboko zakorzenione nawyki w zakresie stylu życia nie mogą zostać zmienione bez przyjęcia ogólnokrajowej strategii, która stworzy szeroką akceptację potrzeby zmian. Sukces w ograniczeniu stosowania tytoniu został znacznie ułatwiony przez przyjęcie przepisów prawnych zabraniających palenia w miejscach publicznych i miejscach pracy, rozszerzenie działań edukacyjnych i ogłoszeń służb publicznych, zwiększenie opodatkowania papierosów, wyeliminowanie z niektórych miejsc automatów do sprzedaży papierosów, ograniczenie sprzedaży tytoniu osobom niepełnoletnim oraz umieszczenie na

opakowaniach papierosów informacji o zagrożeniach związanych z paleniem.

W celu zwalczania otyłości niezbędne będzie wsparcie rodzin, szkół, organizacji społecznych i religijnych, rządu, ubezpieczycieli, przemysłu żywnościowego, instytucji opieki zdrowotnej oraz całego społeczeństwa. Strategie populacyjne – takie jak zmiany sposobu projektowania dróg, chodników i ścieżek dla pieszych w celu popularyzacji jazdy na rowerze i chodzenia oraz rozszerzenie programów edukacji zdrowotnej i kultury fizycznej w szkołach – powinny być łączone z indywidualnie ukierunkowanymi interwencjami mającymi na celu zmianę sposobu odżywiania się i zwiększenie aktywności fizycznej. Ostatnie postępy w tej dziedzinie skłaniają do pewnego optymizmu: świadomość publiczna dotycząca głównych przyczyn otyłości w dzieciństwie i związanych z tym zagrożeń dla zdrowia zwiększyła się [68] i można zaobserwować większe zrozumienie potrzeby zmian, z których część zaczyna być wprowadzana poprzez zmiany legislacyjne w kilku stanach.

To paradoks, że pomimo ogromnego postępu farmakoterapii hipotensyjnej liczba osób z niewłaściwie kontrolowanym nadciśnieniem wciąż się zwiększa. Problemem, który odgrywa zasadniczą rolę w tej tendencji wzrostowej i wymaga pilnego rozwiązania, jest małe rozpowszechnienie zdrowego stylu życia. Powszechne wprowadzenie niezbędnych zmian będzie trudne, ale potencjalne korzyści są warte wysiłku.

Nie zgłoszono żadnych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

From The New England Journal of Medicine 2009, 361: 878-887. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2009, 2010 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-223.
2. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, de Laet C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women. *Hypertension* 2005; 46: 280-286.
3. Hunter ARO. Mortality study of impaired lives. *Actuarial Soc* 1923; 24: 453-6.
4. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1955; 1: 33-42.
5. Kempner W. Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am J Med* 1948; 4: 545-577.
6. Smithwick RH. Surgical treatment of hypertension. *Am J Med* 1948; 4: 744-59.
7. Freis ED, Wilkins RW. The effects of pentaquine in patients with hypertension. *Proc Soc Exp Biol Med* 1947; 64: 455-458.
8. Wilkins RW. New drug therapies in arterial hypertension. *Ann Intern Med* 1952; 37: 1144-1155.
9. Wilkins RW, Judson WE. The use of Rauwolfia serpentina in hypertensive patients. *N Engl J Med* 1953; 248: 48-53.
10. Hollander W, Wilkins RW. Chlorothiazide: a new type of drug for the treatment of arterial hypertension. *BMQ* 1957; 8: 69-75.
11. Freis ED, Wilson IM. Potentiating effect of chlorothiazide (Diuril) in combination with antihypertensive agents: preliminary report. *Med Ann Dist Columbia* 1957; 26: 468-471.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572. [Erratum, *JAMA* 2003; 290: 197.]
13. Dustan HP, Schneckloth RE, Corcoran AC, Page IH. The effectiveness of long-term treatment of malignant hypertension. *Circulation* 1958; 18: 644-651.
14. Veterans Administration Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202: 1028-1034.
15. Veterans Administration Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970; 213: 1143-1152.
16. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
17. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
18. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-1898.
19. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-1124.
20. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase I. *JAMA* 1992; 267: 1213-1220. [Erratum, *JAMA* 1992; 267: 2320.]
21. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure: the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med* 1997; 157: 657-667.
22. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the Trials of Hypertension Prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334: 885-892.
23. Cook NR, Obarzanek E, Cutler JA, et al. Joint effects of sodium and potassium intake on subsequent cardiovascular disease: the Trials of Hypertension Prevention follow-up Study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 32-40.
24. Mancia G, De Backer G, Dominczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
25. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427-1434.
26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
27. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.
28. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997. [Erratum, *JAMA* 2003; 289: 178, 2004; 291: 2196.]
29. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease:

- the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-2816.
30. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
 31. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
 32. Wing LM, Reid M, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583-592.
 33. Jamerson K, Weber M, Bakris G, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-2428.
 34. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive therapy on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049-2051.
 35. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-1553.
 36. Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva: World Health Organization, 2007. (Accessed July 24, 2009, at http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/Full%20text.pdf)
 37. Black HR, Bakris GL, Weber MA, et al. Efficacy and safety of darusentan in patients with resistant hypertension: results from a randomized, double-blind placebo-controlled dose-ranging study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 760-769.
 38. Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, et al. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet* 2008; 371: 821-827.
 39. Bátkai S, Pacher P, Osei-Hyiaman D, et al. Endocannabinoids acting at cannabinoid-1 receptors regulate cardiovascular function in hypertension. *Circulation* 2004; 110: 1996-2002.
 40. Bakris GL, Bank A, Kass DA, Neutel JM, Preston RA, Oparil S. Advanced glycation end-product cross-link breakers: a novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. *Am J Hypertens* 2004; 17: 23S-30S.
 41. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, Thom T, Fields LE, Roccella EJ. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension* 2008; 52: 818-827.
 42. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007; 115: 2761-2788. [Erratum, *Circulation* 2007; 116 (5): e121.]
 43. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290: 199-206.
 44. Thomas AJ, Eberly LE, Smith GD, Neaton JD, Stamler J. Race/ethnicity, income, major risk factors, and cardiovascular disease mortality. *Am J Public Health* 2005; 95: 1417-1423.
 45. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003-1010.
 46. Diez Roux AV, Chambless L, Merkin SS, et al. Socioeconomic disadvantage and change in blood pressure associated with aging. *Circulation* 2002; 106: 703-710.
 47. Chobanian AV. Prehypertension revisited. *Hypertension* 2006; 48: 812-814.
 48. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913. [Erratum, *Lancet* 2003; 361: 1060.]
 49. Toprak A, Wang H, Chen W, et al. Prehypertension and black-white contrasts in cardiovascular risk in young adults: Bogalusa Heart Study. *J Hypertens* 2009; 27: 243-250.
 50. Levy D, Ehret GB, Rice K, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet* 2009; 41: 677-687.
 51. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet* 2009; 41: 666-676.
 52. Dahl LK, Love RA. Evidence for relationship between sodium (chloride) intake and human essential hypertension. *Arch Intern Med* 1954; 94: 525-531.
 53. Briefel RR, Johnson CL. Secular trends in dietary intake in the United States. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 401-431.
 54. Cohen HW, Hailpern SM, Fang J, Alderman MH. Sodium intake and mortality in the NHANES II follow-up study. *Am J Med* 2006; 119 (3): 275.e7-275.e14.
 55. F as in fat: how obesity policies are failing in America. Princeton, NJ: Robert Wood Johnson Foundation, 2008. (Accessed July 24, 2009, at http://www.healthyeatingresearch.org/images/stories/her_externalreports/obesity2008report.pdf.)
 56. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104: 545-556.
 57. Luft FC, Miller JZ, Grim CE, et al. Salt sensitivity and resistance of blood pressure: age and race as factors in physiological responses. *Hypertension* 1991; 17: Suppl: I102-I108.
 58. He FJ, MacGregor GA. Importance of salt in determining blood pressure in children: meta-analysis of controlled trials. *Hypertension* 2006; 48: 861-869.
 59. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure: results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297: 319-328.
 60. Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med* 2007; 356: 1966-1978.
 61. Panel on Dietary Reference Intakes for Electrolytes and Water, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium chloride, and sulfate. Washington, DC: National Academies Press, 2004. (Accessed July 24, 2009, at <http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=0309091691>.)
 62. Karppanen H, Mervaala E. Sodium intake and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 49: 59-75.
 63. Blais CA, Pangborn RM, Borhani NO, Ferrell MF, Prineas RJ, Laing B. Effect of dietary sodium restriction on taste responses to sodium chloride: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 232-243.
 64. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 544-549.
 65. Wang Y, Beydoun MA. The obesity epidemic in the United States -- gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 6-28.
 66. McGinnis JM, Gootman JA, Kraak VI, eds. Food marketing to children and youth: threat or opportunity? Washington, DC: National Academies Press, 2006.
 67. French SA, Story M, Jeffery RW. Environmental influences on eating and physical activity. *Annu Rev Public Health* 2001; 22: 309-335.
 68. Evans WD, Finkelstein EA, Kamerow DB, Renaud JM. Public perceptions of childhood obesity. *Am J Prev Med* 2005; 28: 26-32.



Komentarz

prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka
Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych SPSK 1, PAM, Szczecin
Prezes-Elekt Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

PARADOKS NADCIŚNIENIA – NAJWAŻNIEJSZY PROBLEM WSPÓŁCZESNEJ HIPERTENSJOLOGII

Opublikowany pod koniec 2002 roku raport WHO wskazuje na nadciśnienie tętnicze jako najważniejszy czynnik ryzyka nadmiernej umieralności mieszkańców naszego globu. Jednak pomimo ogromnego znaczenia dla zdrowia publicznego jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów z nadciśnieniem choroba jest odpowiednio kontrolowana. Wyniki badania NATPOL przeprowadzonego w Polsce dowiodły, że zaledwie u 26,7% leczonych osiąga się dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego. Podobne dane pochodzą z wielu krajów. W Stanach Zjednoczonych, gdzie świadomość zagrożeń związanych z nadciśnieniem jest największa, ciśnienie jest właściwie kontrolowane u 64% pacjentów. W grupach zwiększonego ryzyka, czyli wśród chorych z powikłaniami narządowymi, wyniki terapii są jeszcze gorsze i docelowe wartości ciśnienia uzyskuje tylko 23,2 do 49,3% leczonych. W mojej opinii to groźne i niezrozumiałe zjawisko jest najistotniejszym problemem współczesnej hipertensjologii, wymagającym szerokiej dyskusji i podjęcia zdecydowanych kroków w celu jego zahamowania.

Gorąco polecam lekturę artykułu znakomitego amerykańskiego klinicysty Arama V. Chobaniana, który próbuje zmierzyć się z problemem rosnącej liczby osób z niewłaściwie kontrolowanym nadciśnieniem mimo ogromnego postępu farmakoterapii hipotensyjnej, określając to zjawisko „paradoksem nadciśnienia tętniczego”. Z praktycznego punktu widzenia niezwykle cenna jest analiza przyczyn dokonana przez autora oraz podanie sposobów rozwiązania tego problemu. Mimo że powyższa analiza dotyczy społeczeństwa amerykańskiego o dużym zróżnicowaniu etnicznym, ekonomicznym i systemowym w porównaniu z Polską, to z pewnością wiele cennych uwag może być wykorzystanych także w naszym kraju.

W piśmiennictwie zwykle wskazuje się na 3 podstawowe przyczyny niepowodzenia leczenia nadciśnienia tętniczego: 1) niedostateczną współpracę ze strony chorego (non-adherence), 2) niemodyfikowanie leczenia przez lekarza pomimo niemożności osiągnięcia celu terapeutycznego (inercja terapeutyczna), 3) oporne nadciśnienie. Szacuje się, że prawdziwie oporne nadciśnienie, czyli nierozpoznana postać wtórna, dotyczy kilkunastu procent chorych kierowanych do ośrodków referencyjnych. Bez wątpienia najrzadziej przyczyną niedostatecznej odpowiedzi na terapię jest sama choroba. Dlatego za główną przyczynę niepowodzenia terapii

hipotensyjnej należy przyjąć czynnik ludzki, chociaż często trudno określić, kto ponosi większą odpowiedzialność za brak sukcesu leczenia – pacjent czy lekarz. Współpraca pacjenta (adherence) obejmuje zarówno stałe przyjmowanie leków (wytrwałość – persistence), jak i stosowanie się do zaleceń (zgodność – compliance). Metaanaliza podsumowująca wyniki badań prowadzonych z zastosowaniem elektronicznych urządzeń rejestrujących wskazuje, że niedostateczną współpracę wykrywa się u 9-37% pacjentów. Dane oparte na wynikach ankiet identyfikowały 24% chorych jako osoby deklarujące brak współpracy. W ramach wspomnianego udziału w badaniu, którym lekarz zapisał leki przeciwnadciśnieniowe zapytano w kwestionariuszu, czy regularnie przyjmują leki: 19% twierdziło, że w ogóle nie przyjmuje leków, a następne 19% przyznawało się do nieregularnego ich przyjmowania.

Zalecenia dotyczące praktyki klinicznej są przydatnymi narzędziami przy podejmowaniu decyzji klinicznych. Wytyczne wykorzystuje się do ujednolicania praktyki, oceny stosowności postępowania, a także oceny jakości leczenia. Ostatecznym celem zaleceń jest poprawa wyników uzyskiwanych u pacjentów przez zmianę praktyki na opartą na dowodach naukowych. Niestety udokumentowano znaczne rozbieżności pomiędzy opracowaniem i rozpowszechnieniem zaleceń a ich stosowaniem w praktyce klinicznej. Zalecenia nie zawsze powodują zmianę postępowania lekarzy. Skala tego zjawiska jest trudna do jednoznacznego ustalenia, szacunkowo podaje się od kilkunastu do kilkadziesiąt procent. Z pewnością do ważnych powodów należą nieznaną wytycznych, niedocenywanie problemu oraz obawa przed brakiem akceptacji większych dawek leków przez chorego.

Paradoks nadciśnienia tętniczego występuje również w naszym kraju, dlatego Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego podejmuje różnego rodzaju działania mające na celu przeciwdziałanie temu niekorzystnemu zjawisku. Do najciekawszych przedsięwzięć o bardzo szerokim zasięgu należy prowadzona od listopada 2009 pod patronatem Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego przez Fundację „Żyjmy Zdrowo” i redakcję „Służby Zdrowia” ogólnopolska kampania edukacyjna „Lecz nadciśnienie skutecznie”. Głównym celem tej akcji jest edukacja na temat nadciśnienia tętniczego, zagrożeń z nim związanych i metod skutecznej prewencji, skierowana do pacjentów

i lekarzy praktyków oraz do mediów. Edukacja pacjentów prowadzona jest za pomocą prasy, telewizji i internetu. Działania edukacyjne skierowane do lekarzy to propagowanie standardów postępowania w nadciśnieniu poprzez cykl konferencji regionalnych, warsztatów oraz artykułów w prasie medycznej i portalach internetowych. Istotnym elementem projektu jest określenie wpływu inercji terapeutycznej na wyniki leczenia nadciśnienia w Polsce poprzez badanie ankietowe oraz wspieranie programu NATPOL IV. Zakończenie akcji planowane jest na koniec 2010 roku i wtedy będzie można ocenić skuteczność tego typu działań.

W komentowanej pracy proponowany algorytm postępowania terapeutycznego nie różni się od aktualnie przyjętych w zaleceniach polskich i europejskich. Bez wątplenia na szczególną uwagę czytelnika zasługuje szerokie przedstawienie problemu stanu przednadcisnieniowego. W piśmiennictwie dość dobrze udokumentowano, że w tej grupie osób występuje więcej czynników ryzyka, takich jak otyłość, zaburzenia lipidowe, zaburzenia węglowodanowe. Ponadto w tej grupie najczęściej rozwija się nadciśnienie tętnicze. Dlatego w pełni zgadzam się z autorem powyżej publikacji, że „Pacjenci ze stanem przednadcisnieniowym powinni być celem interwencji dotyczących stylu życia, które obniżają ciśnienie tętnicze lub opóźniają wystąpienie nadciśnienia, a także ułatwiają kontrolę innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego”. Być może, naśladując w tym względzie Amerykanów, warto byłoby w polskich standardach wprowadzić pojęcie stanu przednadcisnieniowego i wdrożyć podobne działania.

Jestem przekonana, podobnie jak Chobanian, że pełny sukces w zapobieganiu i leczeniu nadciśnienia

będzie możliwy tylko wówczas, gdy zostanie przyjęta ogólnokrajowa strategia. Do tego celu niezbędne będzie wsparcie rządu, instytucji opieki zdrowotnej, NFZ, rodzin, szkół, przemysłu spożywczego oraz całego społeczeństwa.

Piśmiennictwo

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, the Comparative Risk Assessment Collaborating Group: Select major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002, 360: 1347-60.
2. Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandosz P: Arterial hypertension in Poland 2002. *J Hum Hypertens* 2004, 18 (8): 557-62.
3. Wong ND, Lopez VA, L'Italiani, et al.: Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003-2004. *Arch Intern Med* 2007, 167: 2431-2436.
4. Moser M, Setaro JF: Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Eng J Med* 2006, 355: 385-392.
5. Burnier M: Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 2006, 19: 1190-1196.
6. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S: Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, 2: 1-26.
7. Hayward RS: Clinical practice guidelines on trial. *Can Med Assoc J* 1997, 156: 1725-1727.
8. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym 2008 rok. Wytoczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodziny. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008, 12: C1-C30.
9. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al.: Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009, 27: 2121-2158.



Komentarz

*Dr hab. n. med. Wiesław Bryl
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu*

TERAPIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO – MIĘDZY TEORIA A PRAKTYKĄ

Profesor Chobanian, wybitny specjalista w dziedzinie nadciśnienia tętniczego, podjął temat nurtujący zarówno klinicystów, jak i lekarzy pierwszego kontaktu, a dotyczący małej skuteczności terapii hipotensyjnej. Od wielu lat wiemy, że nadciśnienie tętnicze jest ważnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Co więcej,

ten właśnie aspekt nadciśnienia wydaje się znany także pacjentom. Przewidywania ekspertów sugerują, że częstość nadciśnienia tętniczego będzie systematycznie wzrastać, a liczba osób z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym za 15 lat osiągnie w skali globu ok. 1,5 mld osób [1]. Niestety skuteczność terapii przeciwnadcisnieniowej jest bardzo niezadowolająca. Badania epidemiologiczne dowodzą, że odsetek osób z nadciśnieniem

tętnicznym, u których uzyskano pożądane wartości ciśnienia tętniczego, chociaż zróżnicowany w poszczególnych krajach, jest mały. Analizując wyniki różnych badań na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat, można stwierdzić, że sukces terapeutyczny rzadko dotyczy więcej niż 30% osób z nadciśnieniem [2-5]. Polskie dane z badania NATPOL III Plus szacują, że prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego osiągane w wyniku zamierzonego leczenia dotyczą tylko 12% pacjentów. Badanie WOBASZ z 2005 r. podaje, że wśród leczonych jedynie u 10% mężczyzn i 16% kobiet wartości ciśnienia tętniczego są prawidłowe [6]. Należy podkreślić, że kryteria rozpoznawania nadciśnienia tętniczego nie zmieniają się od wielu lat, rzecz zatem nie leży tylko w epidemiologicznej skali zjawiska. Dzieje się tak pomimo olbrzymich nakładów na badania dotyczące patofizjologii nadciśnienia tętniczego i mechanizmów regulujących ciśnienie tętnicze zarówno z zakresu nauk podstawowych, jak i klinicznych. Także liczba publikowanych badań klinicznych poświęconych terapii hipotensyjnej w różnych populacjach jest ogromna. Nadciśnienie tętnicze to choroba przewlekła – fakt ten jest znany lekarzom i nie do końca akceptowany przez pacjentów. Nadciśnienie tętnicze bardzo często współistnieje z innymi chorobami, przede wszystkim z cukrzycą, chorobą niedokrwienną serca, chorobami nerek czy otyłością. Jest także jedną ze składowych zespołu metabolicznego. Często towarzyszą mu liczne i ciężkie zaburzenia metaboliczne, głównie nieprawidłowe parametry gospodarki lipidowej. Terapeutyczne podejście do chorego z nadciśnieniem tętniczym powinno być zatem indywidualne. W praktyce oznacza to leczenie zgodne ze standardami wszystkich chorób rozpoznanych u danego chorego. Oceniając małą skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego, należy zwrócić uwagę na kilka ważnych aspektów. Jednym z nich jest niedocenywanie postępowania niefarmakologicznego. Być może często zafascynowani możliwościami współczesnej farmakoterapii tylko w niej upatrujemy skutecznej metody leczenia. To niewątpliwie błąd. Skuteczność konsekwentnie i regularnie wdrażanego leczenia niefarmakologicznego, czyli modyfikacji stylu życia, w tym diety, wykazano w wielu badaniach. Klasycznym przykładem jest stosowanie diety DASH, która zakłada znaczącą eliminację tłuszczów zwierzęcych nasyconych i cukrów prostych na rzecz produktów niskotłuszczowych, pieczywa ziarnistego z dużą zawartością błonnika, także świeżych warzyw i owoców. Zmniejsza ona istotnie masę ciała, co powoduje wymierny spadek wartości ciśnienia tętniczego. Tę zależność statystycznie można przedstawić następująco: redukcja masy ciała o 10 kg zmniejsza ciśnienie tętnicze o ok. 10 mm Hg [7]. Nieco mniejszą redukcję ciśnienia tętniczego obserwowano w przypadku zmniejszenia spożycia sodu, a także alkoholu. Modyfikacja stylu życia wymaga jednak konsekwencji. Chorzy bardzo przywiązani do do-

tychczasowych zwyczajów żywieniowych, bardzo niechętnie, zwłaszcza w dłuższej perspektywie, decydują się na ich zmianę. Współwystępowanie otyłości jest czynnikiem istotnie determinującym zarówno powstanie, jak i przebieg kliniczny nadciśnienia tętniczego. Pandemia otyłości rozprzestrzenia się nie tylko w krajach wysoko rozwiniętych, ale również w państwach o niskim lub średnim statusie socjoekonomicznym. Niewątpliwie jest to w znacznym stopniu związane ze stylem życia, preferującym nadmierną w stosunku do zapotrzebowania podaż energii, zwiększone spożycie sodu przy małej podaży potasu i mikroelementów, małą aktywność fizyczną itp. Problem dotyczy nie tylko osób dorosłych, niestety coraz częściej otyłość jest rozpoznawana u dzieci. Niektórzy badacze zauważają liniową zależność pomiędzy BMI w dzieciństwie a śmiertelnością z powodu choroby niedokrwiennej serca w wieku dojrzałym, podkreślając przy tym częste współlistnienie w grupie otyłych takich czynników, jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia czy mała aktywność fizyczna. Stwierdzono także, że u osób dorosłych śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca była 2,5 raza większa wśród osób, które w 18 r.ż. miały BMI ≥ 25 kg/m², w porównaniu z tymi, których BMI mieściło się w przedziale 19,00-19,99 kg/m² [8,9]. U ok. 1/3 populacji z otyłością stwierdza się wykładniki wczesnego zespołu metabolicznego [10,11]. Istnieje duże ryzyko, że nadmierna masa ciała w dzieciństwie będzie stałą cechą tych osób również w dorosłym życiu [12]. Kotani i wsp. w wieloletniej obserwacji ponad 13 000 nastolatków z nieprawidłowym BMI zauważyli, że 32% otyłych chłopców i 41% otyłych dziewczynek pozostało otyłych w wieku dojrzałym [13]. Powyższe fakty mają swój aspekt psychologiczny: tak ukształtowane dzieci trudno będzie przekonać do zmiany stylu życia w wieku dorosłym. Niestety, dotyczy to ogółu społeczeństwa: powszechna reklama taniej i niezdrowej żywności zdecydowanie wygrywa z zasadami prawidłowej diety. Wydaje się zatem, i pogląd ten reprezentuje także autor komentowanego artykułu, że tylko odpowiednie akty prawne mogą obecnie stan rzeczy zmienić. Prozdrowotne systemowe działania powinny być priorytetem dla twórców polityki zdrowotnej.

Równoległe z postępem naukowym w dziedzinie hipertensjologii wzrasta liczba leków i rola terapii przeciwnadciśnieniowej. Nasza wiedza dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa leków jest bardzo duża, stosujemy preparaty z tych grup lekowych, które minimalizują ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Dotyczy to przede wszystkim inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora dla angiotensyny, antagonistów kanału wapniowego, beta-adrenolityków czy diuretyków. Teoretyczna wiedza prezentowana przez lekarzy praktyków wydaje się wystarczająca, a zasady stosowania poszczególnych leków ogólnie znane. Dziwi zatem

praktyczna strona farmakoterapii hipotensyjnej. Wydaje się, że odpowiedzialność za obecny stan rzeczy leży po stronie zarówno lekarza prowadzącego, jak i pacjenta. Lekarz wdrażając leczenie farmakologiczne przedstawia zasady terapii, niekiedy zwraca uwagę na objawy niepożądane, a zbyt mały nacisk kładzie na potencjalne korzyści z leczenia, dodajmy – bezterminowego. Nieprzedstawienie korzyści wynikających z terapii zniechęca chorego do przestrzegania zaleceń. Co więcej, wiedza lekarza o stosowanej terapii siłą rzeczy kończy się na wypisaniu recepty i odpowiedniej adnotacji w dokumentacji lekarskiej. Chory obciążony licznymi chorobami często nie wytrzymuje wielolekowej farmakoterapii, nie tylko hipotensyjnej, ale i przeciwcukrzycowej czy hipolipemizującej. Duża w skali doby liczba tabletek nie gwarantuje sukcesu terapeutycznego. Stąd liczne próby wprowadzania na rynek leków, których czas działania jest nie krótszy niż 24 godziny. Coraz więcej jest też preparatów, które zawierają więcej niż jeden składnik. W 2009 r. opublikowano wyniki II fazy badania nad wieloskładnikowym lekiem (polypill) zawierającym trzy leki hipotensyjne (beta-adrenolityk, inhibitor ACE i diuretyk), a dodatkowo także statynę i kwas acetylosalicylowy [14]. Taki skład tabletki jest intelektualnie frapujący, niewątpliwie znacznie poprawiłby przestrzeganie zaleceń, niemniej wymaga dalszych badań. Stosowanie maksymalnie prostych schematów leczenia (szczególnie ważnych u osób starszych lub w wieku podeszłym) poprawia skuteczność terapii. Częstą sytuacją w praktyce lekarskiej jest przerywanie na dłuższy czas terapii hipotensyjnej. Zdarza się, że pacjent po farmakologicznej normalizacji ciśnienia tętniczego przerywa leczenie, przekonany o wyleczeniu choroby. Takie postępowanie, chwilowo odbierane pozytywnie przez pacjenta, zwiększa w dalszej perspektywie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Cierpliwe wytłumaczenie przez lekarza celów i korzyści terapii jest zadaniem trudnym, ale wykonalnym, pod warunkiem, że postawa lekarza będzie życzliwa, a nie paternalistyczna. Tym samym w leczeniu przewlekłej choroby, jaką jest nadciśnienie tętnicze, działania edukacyjne stawiałbym na pierwszym miejscu.

Piśmiennictwo

1. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, de Laet C: Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women. *Hypertension* 2005, 46: 280-286.
2. Burt VL, et al.: Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995, 26: 60-69.
3. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997, 157: 2413-2446.
4. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003, 289: 2560-2571.
5. Segura J, Ruilope LM: Strategies to attain better blood pressure blood pressure control in clinical practice. *ESC E-Journal* 2006 Volume Vol. 5 N°08.
6. Tykarski A i wsp.: Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska* 2005, 63: 6 (supl. 4).
7. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al.: A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997, 336: 1117-1124.
8. DiPietro L, Mossberg HO, Stunkard AJ: A 40-year history of overweight children in Stockholm: life-time overweight, morbidity, and mortality. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994, 18 (9): 585-590.
9. Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K, Peters TJ, Davey Smith G: Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr* 1998, 67 (6): 1111-1118.
10. Knerr I: Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *Fortschr Med* 2004, 146: 41-43.
11. Hirschler V, Aranda C, Calcagno M de L, Maccalini G, Jadzinsky M: Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005, 159 (8): 740-744.
12. Guo SS, Roche AF, Chumlea WC, Gardner JD, Siervogel RM: The predictive value of childhood body mass index values for overweight at age 35 y. *Am J Clin Nutr* 1994, 59 (4): 810-819.
13. Kotani K, Nishida M, Yamashita S, Funahashi T, Fujioka S, Tokunaga K, et al.: Two decades of annual medical examinations in Japanese obese children: do obese children grow into obese adults? *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997, 21 (10): 912-921.
14. Yusuf S, et al. w imieniu badaczy The Indian Polycap Study: Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *The Lancet* 2009, 373: 1341-1351.