



REDAKTOR DZIAŁU
dr hab. n. med.
Andrzej Kleinrok
Oddział Kardiologii
Samodzielny Publiczny
Szpital Wojewódzki
im. Papieża Jana Pawła II
w Zamościu

Złożone leczenie nadciśnienia tętniczego

Andrzej Gosk, Andrzej Kleinrok

Adres

Oddział Kardiologii,
Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki
im. Papieża Jana Pawła II, Zamość

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Andrzej Kleinrok
Oddział Kardiologii,
Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki
im. Papieża Jana Pawła II
ul. Aleje Jana Pawła II 10; 22-400 Zamość
e-mail: kardiol@szpital.zamosc.tpnet.pl

Wprowadzenie

Nadciśnienie tętnicze (NT) stanowi główny czynnik ryzyka chorób układu krążenia, które aktualnie są przyczyną 30% zgonów na świecie [1]. Są one też najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce. Szacunkowe dane mówią, że w 2000 roku NT występowało u 26% światowej populacji. Ocenia się, że między 2000 a 2025 rokiem nastąpi wzrost częstości zachorowań o 60% [1]. W Polsce, jak wykazało badanie NATPOL PLUS, NT dotyczy 29% populacji, czyli około 8,6 mln osób. Kolejnych 8,9 mln osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym jest zagrożonych wystąpieniem choroby nadciśnieniowej [2,3]. Przedstawione dane wskazują na rosnące znaczenie problemu, przed którym stają lekarze leczący chorych z NT.

Leczenie NT

W zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku [4] na podstawie pomiaru ciśnienia tętniczego wyróżniono 7 przedziałów – 3 prawidłowe i 4 nadciśnienia tętniczego (tab. 1). Granice dla poszczególnych kategorii są określone z wykorzystaniem oceny ryzyka i badań epidemiologicznych, a nie objawów klinicznych. Zalecenia wyróżniają 23 czynniki ryzyka istotnie wpływające na rokowanie. Czynniki decydujące o kwalifikacji pacjenta do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka przedstawia tabela 2. Decyzja o włączeniu leczenia hipotensyjnego uzależniona jest od wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) oraz całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, wyrażanego zwykle jako bezwzględne ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w ciągu 10 lat [4].

Na leczenie NT składa się modyfikacja stylu życia i farmakoterapia. Niezależnie od zmiany stylu życia farmakoterapii wymagają pacjenci:

- z prawidłowym ciśnieniem i jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub chorobą nerek,
- z ciśnieniem wysokim prawidłowym i jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub nerek, z cukrzycą oraz z trzema lub więcej czynnikami ryzyka, zespołem metabolicznym lub powikłaniami narządowymi,

TABELA 1 Klasyfikacja NT wg ESH/ESC [4]

Kategoria z uwzględnieniem wartości ciśnienia tętniczego	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)
Optymalne	<120	<80
Prawidłowe	120-129	80-84
Wysokie prawidłowe	130-139	85-89
Stopień 1 NT	140-159	90-99
Stopień 2 NT	160-179	100-109
Stopień 3 NT	180	110
Izolowane NT skurczowe	140	<90

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze.

TABELA 2 Czynniki ryzyka decydujące o klasyfikacji pacjentów do grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego

Cukrzyca
Trzy lub więcej czynników ryzyka sercowo-naczyniowego
Zespół metaboliczny
Rozpoznana uprzednio choroba układu sercowo-naczyniowego lub choroba nerek
Przynajmniej jedno z niżej wymienionych subklinicznych powikłań narządowych:
• cechy przerostu lewej komory serca w EKG lub badaniu echokardiograficznym
• pogrubienie ściany tętnicy szyjnej lub blaszka miażdżycowa stwierdzona w USG
• zwiększona sztywność tętnic
• niewielki wzrost stężenia kreatyniny w surowicy
• obniżenie klirensu kreatyniny lub szacowanej szybkości przesączania kłębuszkowego
• mikroalbuminuria lub białkomocz
SBP >180 mm Hg i/lub DBP >110 mm Hg
SBP >160 mm Hg przy niskim DBP <70 mm Hg

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze.

• z nadciśnieniem stopnia 1, wszystkimi wyżej wymienionymi stanami, a także przy obecności 1-2 czynników ryzyka, jeśli nie uzyska się kontroli ciśnienia tętniczego zmianą stylu życia,

• z nadciśnieniem stopnia 2, wszystkimi wyżej wymienionymi stanami oraz bez innych czynników ryzyka, jeśli nie uzyska się kontroli BP zmianą stylu życia,

• wszyscy pacjenci z nadciśnieniem stopnia 3.

Głównym celem leczenia pacjentów z NT jest maksymalna redukcja długoterminowego całkowitego ryzyka chorób układu krążenia. U wszystkich pacjentów należy obniżyć ciśnienie do wartości co najmniej 140/90, a jeśli dobra tolerancja pozwala to do wartości niższych [4]. Docelowe ciśnienie u osób z cukrzycą oraz u pacjentów z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka powinno być niższe niż 130/80 [4]. Pomimo znacznego rozpowszechnienia NT oraz wysokiej świadomości lekarzy o potrzebie jego leczenia, wyniki terapii pozostawiają niezadowolające. Dobrą kontrolę NT osiąga jedynie lub aż ok. 30% pacjentów w Stanach Zjednoczonych. W Europie odsetek ten waha się od 5% w Hiszpanii do 10% w Anglii [1]. W Polsce, jak wykazały badania WOBASZ [5] i NATPOL III PLUS [6] skutecznie leczonych jest od 12 do 14% chorych. Przeprowadzone kilka lat później badanie POZ-NAD [7] wykazało, że prawidłową kontrolę NT uzyskano u ok. 33% pacjentów, ale wśród pacjentów wy-

sokiego ryzyka (z chorobą układu krążenia lub cukrzycą) – zaledwie u 7%.

Leczenie hipotensyjne powinno się rozpoczynać zanim dojdzie do istotnego uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego. Ważne jest, aby zakładane obniżenie ciśnienia osiągnąć w ciągu kilku – kilkunastu tygodni od rozpoczęcia leczenia. Zasadność takiego podejścia potwierdzono w badaniu VALUE [8]. Chorzy mieli zapewnioną lepszą ochronę przed powikłaniami sercowo-naczyniowymi, jeśli uzyskali przewidywaną redukcję ciśnienia tętniczego w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii. W badaniu tym wykazano znaczącą redukcję incydentów sercowo-naczyniowych (udarów mózgu o 45%, zawałów mięśnia sercowego o 14%) i śmiertelności całkowitej (o 21%) i to bez względu na stosowany schemat leczenia hipotensyjnego.

Nadciśnienie leczy się za pomocą metod nefarmakologicznych i farmakologicznych. Do tych pierwszych zaliczamy redukcję masy ciała, zmniejszenie spożycia soli, alkoholu i tłuszczów nasyconych, zaprzestanie palenia tytoniu, zwiększenie podaży owoców i warzyw oraz zwiększenie aktywności fizycznej. W leczeniu farmakologicznym mamy do dyspozycji 6 podstawowych grup leków: ACE-I (inhibitory konwertazy angiotensyny), ARB (antagoniści receptora angiotensynowego), diuretyki, CCB (antagoniści wapnia), beta-adrenolityki, alfa-adrenolityki. Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym.

Strategie leczenia NT – monoterapia i politerapia

Sposoby leczenia farmakologicznego ulegały w ciągu ostatnich kilkunastu lat znaczącym zmianom. W wytycznych JNC 6 i 7 (z 1997 i 2003 roku) zalecano u większości chorych rozpoczynanie leczenia od małej dawki leku pierwszego rzutu, stopniowo zwiększanej w tempie zależnym od wieku i uzyskiwanych wyników leczenia, osiągając często dawki maksymalne. Sugerowano, że owym lekiem pierwszego rzutu powinien być diuretyk tiazydowy, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem z innej grupy. Już wówczas dostrzegano jednak, że do osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego u wielu chorych konieczne jest zastosowanie dwóch lub więcej leków. Stanowisko ekspertów ESC/ESH z 2007 roku [4] jednoznacznie mówi, że preferowanym leczeniem NT powinno być leczenie skojarzone. Coraz częstsze stosowanie politerapii w leczeniu NT jest obserwowane od kilku lat. Ma i wsp. [9] wykazali, że średnia liczba stosowanych leków hipotensyjnych u chorych z niepowikłanym NT w Stanach Zjednoczonych wzrosła z 1,7 w 1993 roku do 2,1 w 2003. Odsetek chorych, u których stosowano więcej niż jeden lek hipotensyjny zwiększył się z 48% w 1993 do 60% w 2004 roku. W Polsce w badaniu POZ-NAD [7] 60% chorych przyjmowało dwa i więcej leki hipotensyjne, a 28,5% trzy i więcej.

Częstsze stosowanie leczenia wielolekowego wynika m.in. z jego większej skuteczności. Obserwacje z licznych randomizowanych badań (m.in. ASCOT, LIFE, INVEST) dowodzą, że w niemal 90% przypadków do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego potrzebne były przynajmniej dwa leki [10-12]. Monoterapia, nawet w maksymalnych dopuszczalnych dawkach nie spowoduje większej redukcji ciśnienia tętniczego niż o średnio 20/10 mm Hg wartości skurczowej/rozkurczowej [13]. Co więcej, przy dużych dawkach rośnie znacząco ryzyko działań niepożądanych. Konieczność skuteczniejszej kontroli zarówno SBP, jak i DBP zwiększa jeszcze odsetek pacjentów wymagających terapii wielolekowej. W badaniu SHEP u 54% chorych z izolowanym skurczowym NT zachodziła potrzeba stosowania więcej niż jednego leku, w celu uzyskania zakładanych docelowych wartości ciśnienia [14]. To samo dotyczy chorych na cukrzycę z niewydolnością nerek. W metaanalizie badań oceniających tę grupę pacjentów stwierdzono, że do ich leczenia konieczne było zastosowanie średnio ponad 3 leków [15]. W badaniu TOHMS [16] monoterapia obniżała ciśnienie od 5/4 do 11/5 mm Hg i to niezależnie od stosowanej grupy leków. W badaniu HOT [17] 68% pacjentów, którzy byli leczeni dwoma lub większą liczbą leków, osiągnęło redukcję DBP rzędu 20-24 mm Hg. Po 36 miesiącach badania, aby dojść do docelowych wartości DBP, politerapia musiała być wdrożona u średnio 68,3% (63% w grupie pacjentów z DBP <90 mm Hg, 68% z DBP <85 mm Hg i 74% dla DBP <80 mm Hg). W jednym z badań włoskich wykazano, że osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego wymagało zastosowania politerapii u 60% pacjentów [18]. Z kolei we francuskim badaniu PRAKTIK [19] wykaza-

no gorszą kontrolę ciśnienia tętniczego wraz ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego oraz konieczność stosowania terapii skojarzonej u większej liczby pacjentów. W grupie pacjentów o największym ryzyku tylko 27% chorych miało dobrą kontrolę ciśnienia, chociaż politerapię stosowano aż u 50% chorych. Podobne wyniki uzyskano też w szwedzkim badaniu STOP-Hypertension [20] czy brytyjskim UKPDS [21]. W badaniu LIFE [11] zastosowanie politerapii wymagało 65% chorych. W kontekście zasadności stosowania leczenia skojarzonego warto przytoczyć doniesienie autorstwa Law i wsp. z 2003 roku [22]. Autorzy dokonali tam metaanalizy 354 badań z randomizacją, które objęły łącznie 55 696 chorych. We wnioskach autorzy stwierdzili, że stopień obniżenia ciśnienia tętniczego przy stosowaniu leków z wszystkich badanych grup (tiazydy, beta-adrenolityki, ACE-I, ARB, CCB) w dawkach równoważnych jest podobny. Wpływ hipotensyjny dawek o połowę mniejszych niż standardowe jest mniejszy tylko o 20%, a stosowanie 2 leków w porównaniu z monoterapią daje dodatkowy wpływ hipotensyjny przy równoczesnym mniejszym wzroście ryzyka objawów niepożądanych, co wykazano dla 6 kombinacji lekowych, chociaż nie wszystkie połączenia były badane.

W świetle powyższych danych można przyjąć, że dla pacjentów z NT stopnia 2 lub 3 oraz z wysokim lub bardzo wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym preferowanym leczeniem pierwszego rzutu powinno być połączenie dwóch leków w małych dawkach. Zostało to wyrażone w stanowisku ESH/ESC, któremu wtórują stanowiska innych towarzystw naukowych. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca stosowanie kombinacji leków hipotensyjnych u chorych z cukrzycą i ciśnieniem > 130/80 [23]. JNC 7 zaleca to samo, gdy SBP przewyższa o 20 mm Hg lub DBP o 10 mm Hg ciśnienie docelowe, a National Kidney Foundation K/DOQ, gdy SBP przewyższa o 20 mm Hg ciśnienie docelowe w odniesieniu do stopnia przewlekłej choroby nerek i ryzyka sercowo-naczyniowego [23].

Zakładane korzyści płynące z leczenia NT dwoma lekami z różnych grup o różnych mechanizmach działania sprowadzają się do:

- osiągnięcia lepszego efektu hipotensyjnego [24,25],
- lepszej ochrony przed powikłaniami narządowymi [26],
- zmniejszenia liczby działań niepożądanych, dzięki zmniejszeniu stosowanych dawek w porównaniu z monoterapią,
- poprawy współpracy z pacjentem – m.in. dzięki wspomnianemu zmniejszeniu działań niepożądanych – ponieważ pacjenci z NT wymagają leczenia przez całe życie, istotne jest jak najmniejsze obniżenie jego jakości [27].

W większości prób klinicznych najczęstszym połączeniem były zestawy dwulekowe. Skuteczne i dobrze tolerowane okazały się następujące: diuretyk tiazydowy + ACE-I; diuretyk tiazydowy + ARB; CCB + ACE-I; CCB + ARB; CCB + diuretyk tiazydowy; beta-adrenolityk + CCB (z grupy pochodnych dihidropirydynowych).

Wybór terapii skojarzonej

Przedstawione dane nie pozostawiają wątpliwości co do celowości stosowania politerapii. Powstaje zatem pytanie, które połączenia są najlepsze? Decydują o tym dwie główne przesłanki: synergizm działania i wzajemne działania niepożądane. Jedynym w pełni udokumentowanym połączeniem dającym synergistyczny efekt hipotensyjny (czyli większy niż suma działania obu leków) jest połączenie diuretyków tiazydowych z ACE-I lub sartanem. Lek moczopędny działa natriuretycznie (przynajmniej w pierwszych tygodniach stosowania) i zmniejsza objętość krążącej krwi, co skutkuje aktywacją układu RAA, wzrostem aktywności reninowej osocza. Jest ona niwelowana przez ACE-I, które również zapobiegają najważniejszym działaniom niepożądanym tiazydów – hipokaliemii, hiperurykemii i nasileniu insulinooporności. To połączenie wydaje się szczególnie korzystne u osób z cukrzycą ze względu na konieczność intensywniejszego obniżania ciśnienia, protekcyjne działanie ACE-I na nerki i zwiększenie wrażliwości na insulinę.

Przykładem działania synergistycznego jest również łączenie ACE-I i CCB. Leki z grupy pochodnych dihydropirydyny powodują rozkurcz tętnic, co aktywuje układ RAA i układ współczulny, w wyniku czego dochodzi do skurczu naczyń, tachykardii oraz retencji sodu i wody. Następuje więc osłabienie działania hipotensyjnego CCB przez mechanizmy kompensacyjne. Dodanie ACE-I i blokada RAA przeciwdziałają tym mechanizmom. Istnieją sugestie (np. w badaniu ASCOT-BPLA), że takie połączenie zmniejsza śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych [10]. Od kilkunastu lat w zastosowaniu klinicznym są połączenia CCB z grupy dihydropirydynowych z beta-adrenolitykami. Składowe tego połączenia wywierają przeciwstawny wpływ na opór naczyniowy, a beta-adrenolityk hamuje odruchową aktywację układu adrenergicznego wywołaną rozszerzeniem naczyń. Nie należy jednak stosować pochodnych niedihydropirydynowych z beta-adrenolitykami ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń przewodnictwa w sercu. Dobre, stare i wypróbowane połączenie stanowią diuretyki i beta-adrenolityki. Mimo to wielu autorów uznaje je za terapię

drugiego rzutu ze względu na niekorzystne działania metaboliczne. Stosowanie takiego zestawu leków jest zalecane, jeśli pacjent ma dobrze kontrolowane NT. Natomiast rozpoczęcie terapii takim połączeniem można rozważyć tylko w sytuacji, gdy inne połączenia są źle tolerowane lub nieskuteczne. Niekorzystne działania metaboliczne obu grup leków ograniczają lub wykluczają ich stosowanie, zwłaszcza łącznie u osób z zespołem metabolicznym oraz przy wysokim ryzyku rozwoju cukrzycy. W terapii trójlekowej należy dołączać preparaty z grup dotychczas niestosowanych [4].

Stosowanie leków z tej samej grupy oraz preparatów o podobnym mechanizmie działania jest nieuzasadnione. Odnosi się to m.in. do leków bezpośrednio rozszerzających naczynia i alfa-adrenolityków czy pochodnych dihydropirydynowych [13]. Niektórzy zalecają, aby nie łączyć beta-adrenolityków z lekami działającymi ośrodkowo. Zasada niełączenia leków w obrębie tej samej grupy nie dotyczy diuretyków. Można stosować diuretyki o różnym punkcie uchwytu i uzyskać większy efekt, a także zapobiegać hipokaliemii poprzez dodanie do tiazydów lub diuretyków pętlowych antagonisty aldosteronu. Nie udowodniono korzyści ze stosowania alfa-adrenolityków jako elementu leczenia skojarzonego w kontrolowanych próbach klinicznych [4]. W 2000 roku doksazosyna została wycofana z badania ALLHAT [28] w związku z wykazaniem wzrostu częstości występowania niewydolności serca w porównaniu z pacjentami leczonymi chlortalidonem. Interpretacja wyników badania napotkała kontrowersje, bo np. żaden z tych leków nie był porównywany z placebo. Nie znalazły zastosowania połączenia ACE-I z beta-adrenolitykami (działania hipotensyjne nie sumują się i nie są w pełni niezależne). Nadal dyskusyjną kwestią jest łączenie ACE-I z sartanami. W niepowikłanym NT należy unikać ich łącznego stosowania. Badanie ONTARGET [29] wykazało m.in., że połączenie telmisartanu z ramipilem nie ma żadnej przewagi nad stosowaniem wyłącznie ramiprilu, jeśli chodzi o zapobieganie sercowo-naczyniowym punktom końcowym, co więcej u chorych leczonych za pomocą takiego połączenia stwierdzono istotny statystycznie wzrost ryzyka niepożądanych zdarzeń nerkowych (hiperkaliemia, spadek prze-

TABELA 3 Zalety i ograniczenia złożonych preparatów hipotensyjnych

Zalety	Ograniczenia
Mniejsze dawki poszczególnych leków, co zmniejsza częstość występowania działań niepożądanych i poprawia tolerancję leczenia	Mniejsza elastyczność dawkowania
Mniejsza liczba przyjmowanych tabletek i uproszczenie schematu dawkowania (najlepiej raz dziennie rano)	Trudności w identyfikacji źródła ewentualnych działań niepożądanych
Niższe koszty leczenia	
Szybsze uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego i wartości docelowych terapii	
Wszystkie powyższe elementy poprawiają współpracę pacjenta z lekarzem, co poprawia z kolei skuteczność leczenia hipotensyjnego	

sączania kłębuszkowego). W badaniu COOPERATE nie wykazano różnic w wartościach ciśnienia pomiędzy grupą leczoną trandolaprillem a grupą, w której stosowano terapię skojarzoną z losartanem [30].

Leczenie skojarzone za pomocą preparatów złożonych

Zalecenia ESH/ESC z 2007 roku przyjmują, że w zależności od wysokości ciśnienia tętniczego i obecności dodatkowych czynników ryzyka, powikłań narządowych, chorób współistniejących, a także przewidywanych docelowych wartości ciśnienia, leczenie można rozpocząć od leczenia skojarzonego za pomocą 2 leków w małych dawkach, również w postaci preparatu złożonego. Pierwsze preparaty złożone pojawiły się już w latach 60. XX wieku (metyldopa + diuretyk, rezerpina + hydralazyyna + diuretyk), jednak charakteryzowały się wieloma działaniami niepożądanymi. Aktualnie obserwuje się szybki wzrost liczby nowych, dostępnych na rynku preparatów, o długim czasie działania i o korzystnym profilu metabolicznym. Jak wszystko, gotowe połączenia lekowe mają swoje zalety i wady, które przedstawiono w tabeli 3.

Kwestią kluczową w leczeniu skojarzonym jest poprawa współpracy z pacjentem, ponieważ jak celnie zauważył Everett Koop, lekarz naczelny Stanów Zjednoczonych z czasów prezydentury Ronalda Reagana: „Drugs don't work in patients who don't take them” (Leki nie działają u chorych, którzy ich nie przyjmują). Stwierdzono, że do osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia konieczne jest przyjmowanie co najmniej 80% dawek leku [31]. Istnieje nawet podział pacjentów w zależności od poziomu współpracy z lekarzem. Całkowicie współpracujący (full compliers) to osoby przyjmujące 80-100% przepisanych dawek. Stanowią one 50-60% populacji pacjentów. Wyka-

zano również, że stopień współpracy pacjenta z lekarzem zmniejsza się wraz ze wzrostem dziennej liczby podań zaordynowanych leków [32]. Zmniejszenie liczby tabletek i uproszczenie terapii (dawkowanie raz na dobę) dzięki zastosowaniu preparatu złożonego zwiększa współpracę. Ocena współpracy pacjenta określana jest w piśmiennictwie anglojęzycznym w następujących kategoriach:

- compliance (adherence) – przestrzeganie (zgodność, dotrzymanie) zaleceń w zakresie odsetka przyjmowanych dawek leku,
- persistence – wytrwałość terapeutyczna (czas przyjmowania leku),
- concordance – współpraca i współodpowiedzialność pacjenta i lekarza.

Udowodniono, że stosowanie preparatów złożonych poprawia nie tylko przestrzeganie, ale i wytrwałość terapeutyczną [33]. W badaniach Jacksona i wsp. [34] porównano odsetek osób stosujących się do zaleceń terapii w 2 grupach. Chorzy w pierwszej przyjmowali walsartan w połączeniu z HCTZ (hydrochlorotiazdem) w postaci gotowego preparatu złożonego, a w drugiej oba te leki oddzielnie. Po roku lek przyjmowało 54% pacjentów w pierwszej grupie i tylko 19% w drugiej. Podobne wyniki uzyskał Dezii [35], który wykazał, że po roku terapii preparatami złożonymi enalaprilu z HCTZ i lisinoprilu z HCTZ odsetek chorych przyjmujących preparaty wynosił odpowiednio 70,0 i 68,7%. Natomiast, gdy stosowano te same dawki leków, ale oddzielnie odsetek leczących się wynosił 57,5 i 57,8%. Parametrem stosowanym w ocenie przestrzegania zaleceń jest tzw. wskaźnik posiadania leku (medication possession ratio, MPR). Jest to stosunek łącznej liczby dni, na które przepisano leki (bez ostatniej recepty) do łącznej liczby dni w ocenianym czasie. Wartość MPR równa 1,0 (100%) oznacza pełne przestrzeganie zaleceń. W analizie obejmującej ponad 6000 pacjentów i określającej stopień przestrzegania zaleceń dla amlodipiny i benazeprilu w postaci oddzielnych preparatów lub leku

TABELA 4 Porównanie średnich przybliżonych kosztów terapii preparatami złożonymi i lekami stosowanymi oddzielnie

Nazwa preparatu złożonego	Cena (średnia) preparatu złożonego (kuracja na miesiąc w PLN)	Leki składające się na preparat złożony i ich średnie ceny	Suma cen (średnich) leków tworzących lek złożony (PLN)	
Noliprel, Noliprel Forte	33-34	Perindopril, 28	Indapamid, 4,50-12	33-40
Tertensif Kombi	56	Perindopril, 38	Indapamid, 4,50-12	33-40
Inhibace Plus	55-56	Cilazapril, 31-44	HCTZ, 3,5-4	34-48
Enap H i Enap HL	17	Enalapril, 3,5-4	HCTZ, 3,5-4	7-8
Lisiprol HCT	21-25	Lisinopril, 14-17	HCTZ, 3,5-4	18-21
Lotensin HCT	52	Benazepril, 26-34	HCTZ, 3,5-4	30-38
Co-Diovan	84	Walsartan, 90-91	HCTZ, 3,5-4	94-95
Lozap HCT	11-23	Losartan, 16-21	HCTZ, 3,5-4	20-25
Lorista H, Lorista HD	13-14	Losartan, 16-21	HCTZ, 3,5-4	20-25
Tarka	52-53	Trandolapril, 11-23	Werapamil, 3,50	15- 27
Co-Prestarium	35-53 (4 dawki!)	Perindopril, 28	Amlodipina, 9-61	37-89
Exforge	90	Walsartan, 90-91	Amlodipina, 9-61	99-152

Ceny zaokrąglone do pełnych złotych.

złożonego, stwierdzono, że po średnio 250 dniach obserwacji dla oddzielnych preparatów MPR wyniósł 69,2%, a dla leku złożonego 87,9%.

Stosowanie mniejszych dawek dwóch substancji aktywnych o odmiennym mechanizmie działania w preparacie złożonym skutkuje mniejszą liczbą działań niepożądanych. Udowodniły to m.in. prace Fogariego i wsp. [36] oraz Corei i wsp. [37], które wykazały taką korzyść dla połączenia CCB (amlodipina) z sartanem (walsartan). Istotne zmniejszenie działań niekorzystnych wykazano też dla połączenia ACE-I z indapamidem [38] oraz dla amlodipiny i benazeprilu [39]. Stosowanie preparatu złożonego poprawia też stopień współpracy z chorymi przyjmującymi równocześnie inne leki z powodu chorób współistniejących [40]. W świetle przeprowadzonych badań można uznać, że najlepsza wytrwałość terapeutyczna dotyczy pacjentów

przyjmujących ACE-I lub sartany, a najgorsza diuretyki. Mediana czasu do przerwania stosowania leku dla sartanów wynosi średnio 2,9 roku, dla ACE-I – 2,2 roku, dla tiazydów – 1,5 roku, a najgorzej wypadł spironolakton – 0,4 roku [41]. Poprawa przestrzegania zaleceń i wytrwałości terapeutycznej przekłada się na obniżenie kosztów leczenia zaostrzeń i powikłań NT [42,43].

Stosowanie preparatów łączonych jest bardziej skuteczne niż przyjmowanie tych samych leków w postaci osobnych preparatów. Badania Wanovicha i wsp. [40] dowiodły, że przestrzeganie zaleceń przez osoby otrzymujące preparaty łączone jest istotnie większe niż przez chorych stosujących te same leki osobno (87,9 vs 69,2%). Dickson i wsp. [41] wykazali zależność pomiędzy postacią zaleconego leku hipotensyjnego (dwa leki oddzielnie vs preparat złożony) a kosztami leczenia (wizyty w porad-

TABELA 5 Wybrane badania kliniczne z zastosowaniem preparatów złożonych

Badanie	Opis badania	Wnioski
ACCOMPLISH [43]	Benazepryl + amlodipina vs benazepryl + HCTZ n=11506; FU=39 miesięcy	↓ względnego ryzyka zgonu i powikłań sercowo-naczyniowych o 20%, ↓ o 20% względnego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego w grupie benazeprylu z amlodipiną
ADVANCE [45]	Perindopril/indapamid vs placebo (w obu grupach ze standardową i intensywną kontrolą glikemii) n=11140; FU=4,5 roku	↓ względnego ogólnego ryzyka zgonu w grupie leczonej o 14%, ↓ względnego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 18%, ↓ ryzyka mikro- i makroangiopatii o 9%, ↓ względnego ryzyka choroby wieńcowej o 14%, a niewydolności nerek o 21%
ASCOT-BPLA [10]	Amlodipina + perindopril vs atenolol + bendroflumetiazyd n=19257; FU=5,5 roku	↓ częstości powikłań sercowo-naczyniowych i skuteczniejsze obniżanie ciśnienia tętniczego w grupie amlodipiny i perindoprilu
BENEDICT [48]	Trandolapril/werapamil vs trandolapril vs werapamil n=1204; FU=3,6 roku	Trandolapril ↓ mikroalbuminurię u chorych z cukrzycą typu 2 i NT niezależnie od jednoczesnego stosowania werapamilu. Sam werapamil nie obniżał tych parametrów
CALM [49]	Kandesartan/lisinopril vs lisinopril vs kandesartan n=197; FU=24 tygodnie	Oba leki stosowane łącznie skuteczniej obniżyły ciśnienie niż monoterapia bez wzrostu ryzyka objawów niepożądanych
INVEST [12]	Werapamil SR + ewentualnie trandolapril vs atenolol + ewentualnie HCTZ n= 22576; FU=2,7 roku	Podobny wpływ na ryzyko zgonu i incydentów sercowo-naczyniowych w obu grupach. ↓ epizodów dławicy piersiowej i nowych rozpoznań cukrzycy w grupie z werapamilem
PICXEL [46]	Perindopril/indapamid vs enalapril n=679; FU=1 rok	Większa redukcja przerostu lewej komory serca w grupie leku złożonego
PREMIER [47]	Perindopril/indapamid vs enalapril n=457; FU=400 dni	↓ ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz albuminurii u pacjentów z cukrzycą typu 2 w grupie leku złożonego
REASON [50]	Perindopril/indapamid vs atenolol n=471; FU=1 rok	Lepszy wpływ hipotensyjny i większa redukcja masy lewej komory w grupie leku złożonego
ONTARGET [29]	Telmisartan vs ramipril vs telmisartan/ramipril n=25620; FU=4,5 roku	Telmisartan równie skuteczny jak ramipril, ale połączenie obu leków nie okazało się lepsze niż stosowanie wyłącznie ramiprilu; ↑ działań niepożądanych, głównie nerkowych
STRATHE [38]	Monoterapia sekwencyjna (atenolol/losartan/amlodipina) vs monoterapia stopniowana (walsartan) vs terapia gotowym preparatem złożonym (perindopril/indapamid) n = 533; FU= ocena po 3, 6 i 9 miesiącach leczenia	Odsetek pacjentów, u których udało się uzyskać zakładany wynik kontroli ciśnienia – 47 vs 49 vs 62%. Odsetek pacjentów, u których uzyskano zakładaną kontrolę ciśnienia tętniczego bez objawów niepożądanych – 42 vs 42 vs 56%

n – liczba pacjentów w badaniu, FU (Follow-up) – okres obserwacji, HCTZ – hydrochlorotiazyd, NT – nadciśnienie tętnicze, ↑ – wzrost, ↓ – spadek.

TABELA 6 Preparaty złożone dopuszczone do obrotu w Polsce (wybór)

Nazwa leku	Producent	Skład preparatu i dawki w mg
Noliprel, Noliprel forte	Servier	Indapamid i perindopril, 0,625 + 2,5 oraz 1,25 + 5
Inhibace Plus	Roche	Cilazapril i HCTZ (hydrochlorotiazyd), 5 + 12,5
Enap H, Enap HL	Krka	Enalapril + HCTZ, 10 + 25 i 10 + 12,5
Tertensif Kombi	Servier	Perindopril + indapamid, 5 + 1,25
Lisiprol HCT	Polfa Grodzisk	Lisinopril+HCTZ, 10 + 12,5 oraz 20 + 25
Lotensin HCT	Novartis	Benazepril + HCTZ, 5 + 6,25 i 10 + 12,5 i 20 + 25
Co-Diovan	Novartis	Walsartan +HCTZ, 160 + 12,5
Lozap HCT	Zentiva	Losartan+ HCTZ, 50 + 12,5
Lorista H, Lorista HD	Krka	Losartan + HCTZ, 50 + 12,5 i 100 + 25
Tarka	Abbott	Trandolapril + werapamil, 2 + 180
Co-Prestarium	Servier	Perindopril + amlodipina, 5 + 5, 5 + 10, 10 + 5 i 10 + 10
Exforge	Novartis	Amlodipina + walsartan, 5 + 80, 5 + 160, 10 + 160
Tialorid mite, Tialorid	Polpharma	Amilorid + HCTZ, 2,5 + 25 oraz 5 + 50
Normatens	ICN Polfa Rzeszów	5 mg klopamidu + 0,5 mg dihydroergokrystyny + 0,1 mg rezerpiny

ni, leczenie szpitalne). Retrospektywna analiza 2 grup pacjentów o zbliżonej charakterystyce wyjściowej dowiodła niższych kosztów leczenia preparatem złożonym. W warunkach polskich taka zależność nie jest, jak na razie wyraźna, niemniej dla niektórych leków daje się zauważyć (tab. 4).

Preparaty złożone szczególnie zaleca się u osób ze zwiększonym ryzykiem niestosowania się do zaleceń lub przerwania terapii. Dotyczy to zwłaszcza osób młodych, zaczynających leczenie. Celowe jest również stosowanie preparatów złożonych u osób w podeszłym wieku, z licznymi chorobami współistniejącymi, u których występuje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i interakcji lekowych [41].

O skuteczności leków złożonych i zasadności ich stosowania, także jako leczenia pierwszego rzutu świadczą przedstawione w tabeli 5 badania kliniczne. Istotne wydaje się tu zwłaszcza badanie ACCOMPLISH [44], drugie w historii, w którym zastosowano złożony preparat hipotensyjny i pierwsze, w którym porównywano ze sobą bezpośrednio dwa preparaty złożone. W badaniu ADVANCE [45], jak dotąd największym badaniu metod prewencji powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę, osiągnięte wyniki były tak zachęcające, że autorzy sugerowali rutynowe stosowanie połączenia perindoprilu z indapamidem u wszystkich chorych na cukrzycę typu 2, co nie spotkało się z powszechną akceptacją. Skuteczność tego połączenia lekowego potwierdziły też inne, mniejsze badania, takie jak PICXEL [46] czy PREMIER [47]. Z kolei danych na skuteczność terapeutyczną połączenia ACE-I z CCB dostarczyły badania, takie jak ASCOT-BPLA [10] dla amlodipiny z perindoprilem, BENEDICT [48] i INVEST [12] dla trandolaprilu z werapamilem oraz GUARD, LEAAD, SHIELD i SELECT dla amlodipiny z benazeprilem [9].

Szczególnie interesujące wyniki uzyskano w badaniu STRATHE [38], w którym porównywano 3 strategie leczenia hipotensyjnego. Zwiększająca się dawka preparatu

złożonego z perindoprilu i indapamidem, atenolol z zamianną na losartan i w dalszej kolejności na amlodipinę oraz rosnąca dawka walsartanu z dodaniem hydrochlorotiazidu. Wykazano, że zastosowanie preparatu złożonego było skuteczniejsze od monoterapii sekwencyjnej i leczenia stopniowanego zarówno pod względem normalizacji ciśnienia tętniczego, jak i normalizacji bez niepożądanych działań w grupie perindoprilu/indapamidem (u 56% chorych nie wystąpiły żadne działania niepożądane, w pozostałych grupach – 42%).

Podsumowanie

Częsta mała skuteczność lub brak skuteczności monoterapii, spowodowane złożoną patogenezą NT i trudnościami w zapewnieniu dobrej współpracy lekarza z pacjentem, sprawiają, że coraz częściej stosuje się politerapię. W ramach politerapii z kolei coraz ważniejsze miejsce zajmują preparaty złożone, jeszcze bardziej poprawiające wyniki leczenia. Wydaje się, że w tym kierunku będzie ewoluowała strategia leczenia NT w najbliższych latach. Dopuszczone do obrotu w Polsce złożone preparaty hipotensyjne są przedstawione w tabeli 6.

Na zakończenie należy wspomnieć o kontrowersyjnym badaniu TIPS. Podawano tam pacjentom tzw. Polycap, tabletkę zawierającą simwastatynę, kwas acetylosalicylowy, atenolol, ramipril i hydrochlorotiazyd. Wykazano, że tolerancja preparatu złożonego była podobna jak w przypadku pozostałych leków stosowanych osobno lub łącznie. Co więcej, autorzy badania szacują, że zastosowanie Polycap może zredukować częstość występowania udaru mózgu o 48%, a choroby wieńcowej aż o 62% [51]. Chociaż badanie wzbudza kontrowersje (np. czas obserwacji wynosił zaledwie 12 tygodni) to w perspektywie planowanych wielośrodkowych badań klinicznych z Polycap nie można wykluczyć, że tak będzie wyglądała przyszłość politerapii.

Piśmiennictwo

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al.: Hypertension treatment and control in five European countries, Canada and the United States. *Hypertension* 2004, 43: 10-17.
2. Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P, et al.: Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL PLUS. W: Więcek A, Kokot F (red.), *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2002: 11-15.
3. Zdrojewski T, Wyrzykowski B, Szczęch R, et al.: Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press* 2005, suppl. 2: 10-16.
4. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007, 25: 1105-1187.
5. Tykarski A, Posadzy-Malazyńska A, Wyrzykowski B, et al.: Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Pol* 2005, 63: 614-619.
6. Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandosz P, et al.: Arterial hypertension in Poland in 2002. *J Hum Hypertens* 2004, 18: 557-562.
7. Steciwko A, Januszewicz A, Opolski G, et al.: Leczenie nadciśnienia tętniczego u 74 745 chorych w praktyce lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej – wyniki badania POZ-NAD. *Nadciśnienie tętnicze* 2008, 12 (2): 101-108.
8. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
9. Ma J, Lee KV, Stafford RS: Changes in antihypertensive prescribing during US outpatient visits for uncomplicated hypertension between 1993 and 2004. *Hypertension* 2006, 48: 846-852.
10. Dahlof 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
11. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
12. 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, 289: 2560-2572.
13. Gaciong Z: Gotowe połączenia leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie tętnicze* 2008, 12 (3): 216-223.
14. The Systolic Hypertension In The Elderly Program (SHEP) Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of SHEP. *JAMA* 1991, 265: 3255-3264.
15. Bakris GL: Maximizing cardiorenal benefit in the management of hypertension: Achieve Blood Pressure Goals. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 1999, 1: 141-147.
16. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, et al.: Treatment of mild hypertension study: final results. *JAMA* 1993, 270: 713-724.
17. Jansson L, Zanchetti A, Carruthers G, et al.: For the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998, 351: 1775-1762.
18. Cuspidi C, Michev I, Fusi V, et al.: A comparison of blood pressure control in a hypertension hospital clinic between 1997 and 2000. *Blood Pressure* 2002, 11: 223-229.
19. Amar J, Vaur L, Perret M, et al.: Hypertension in high-risk patients: beware of underuse of effective combination therapy (results from PRAKTIK study). *J Hypertens* 2002, 20: 79-84.
20. Dahlof B, Hansson L, Lindholm LH, et al.: Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) analyses performed up to 1992. *Clin Exp Hypertens* 1993, 15: 925-939.
21. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998, 317: 703-713.
22. 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: 1427-1435.
23. Norris K, Neutel J: Emerging Insights in the First-Step Use of Antihypertensive Therapy. *J Clin Hypertens* 2007, 9 (supl.5): 5-14.
24. Moser M, Black HR: The role of combination therapy in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1998, 11: S73-S78.
25. Waeber B, Brunner HR: Main objective and new aspects of combination treatment of hypertension. *J Hypertens* 1995, 13 (supl.): S15-S19.
26. Messerli FH: Combination therapy in hypertension. *J Hum Hypertens* 1992, 6 suppl 2: S19-S21.
27. Szczęch R, Szyndler A, Kolańska-Małkowska K, et al.: Możliwości poprawy skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego poprzez zwiększenie przestrzegania zaleceń przez pacjentów – korzyści stosowania leków złożonych. *Nadciśnienie tętnicze* 2007, 11 (6): 525-535.
28. The ALLHAT Officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlortalidone. *JAMA* 2000, 283: 1967-1975.
29. ONTARGET Investigators. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al.: Telmisartan, ramipril or a both patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008, 358: 1547-1559.
30. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al.: Combination treatment of angiotensin –II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomized controlled trial. *Lancet* 2003, 361: 117-124.
31. Guerrero D, Ruud P, Bryant-Kosling C, Middleton B: Antihypertensive medication-taking. Investigation of a simple regimen. *Am J Hypertens* 1993, 6: 586-592.
32. Iskedjian M, Einarsson TR, Mac Keigan LD, et al.: Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin Ther* 2002, 24: 302-316.
33. www.ispor.org/signs/MCP_accomplishments.asp. The Analytic Methods Working Group, Medication Compliance and Persistence Special Interest Group, International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).
34. Jackson K, Brixner D, Oderda G, et al.: Persistence of fixed versus free combination therapy with valsartan and HCTZ for patients with hypertension. *Value Health* 2006, 9: A363.
35. Dezii CM: A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs concurrent two-pills therapy in patients with hypertension. *Manag Care* 2000, 9 (9 supl): 2-6.
36. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, et al.: Effects of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006, 24 (supl.4): S34.
37. Coreia L, Cardoni O, Fogari R, et al.: Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: a comparative study of the efficacy and safety against amlodipine. *Clin Pharmacol Ther* 1996, 60 (3): 341-346.

38. Mourad JJ, Waeber B, Zannad F, et al.: Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens* 2004, 22: 2379-2386.
39. Sapienza S, Sacco P, Floyd K, et al.: Results of a pilot pharmacotherapy quality improvement program Rusing fixed-dose combination amlodipine/benazepril antihypertensive therapy in a long-term care setting. *Clin Ther* 2003, 25 (6): 1872-1887.
40. Wanovich R, Kerrish P, Gerbino BP, et al.: Compliance patterns of patients treated with 2 separate antihypertensive agents versus fixed-dose combination therapy. *Am J Hypertens* 2004, 17: 223A.
41. Szczepaniak-Chicheł L, Tykarski A: Czy stosowanie złożonych leków hipotensyjnych poprawia współpracę pacjenta z lekarzem? *Nadciśnienie tętnicze* 2008, supl.A: A1-A10.
42. Kramer JA: Consequences of intermittent treatment for hypertension: the case for medication compliance and persistence. *Am J Manag Care* 1998, 4: 1563-1568.
43. Flack JM, Casciano R, Casciano J, et al.: Cardiovascular disease costs associated with uncontrolled hypertension. *Manag Care Interface* 2002, 15: 28-36.
44. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.: for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008, 359: 2417-2428.
45. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.: Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007, 370: 829-840.
46. Dahlof B, Gosse P, Gueret P, et al.: Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005, 23: 2063-2070.
47. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al.: Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. *Preterax in albuminuria regression: PREMIER*. *Hypertension* 2003, 41: 1063-1071.
48. Ruggenenti P, Fassi A, Parvanova – Illieva AP, et al.: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004, 351: 1941-1951.
49. Mogensen CE, Neldan S, Tikkanen I, et al.: Randomised controlled trial of dual blockade of rennin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000, 321: 1440-1444.
50. Pannier B, Guerin A, London G, et al.: Combination of low-dose perindopril/indapamide versus atenolol in the hypertensive patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002, 95: 11-16.
51. Budaj-Fidecka A, Śpiewak M: Polycap – korzyści dotyczące czynników ryzyka oraz dobra tolerancja preparatu złożonego – wyniki badania TIPS. *Doniesienia kliniczne ostatniego miesiąca. Kardiologia po Dyplomie* 2009, 8 (5): 87-92.