

Preparaty złożone z zastosowaniem blokerów kanału wapniowego i konwertazy angiotensyny / blokera receptora angiotensynowego w świetle aktualnych danych klinicznych

Combined calcium and angiotensin blockers drugs used in hypertension therapy in context of actual data from clinical trials

Łukasz Rekść¹, Magdalena Kozłowska², Dariusz Kozłowski¹

¹ Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Akademia Medyczna w Gdańsku

² Katedra Nauk o Zdrowiu, Akademia Pomorska w Słupsku

Streszczenie

Przeprowadzone w ostatnich latach duże prób kliniczne dowodzą, że terapia złożona nadciśnienia tętniczego posiada ugruntowaną pozycję. Coraz szerzej obecne na rynku preparaty złożone – jako bezpośredni efekt płynących z wieloośrodkowych badań informacji – mogą w nieodległej przyszłości stać się podstawą terapii hipotensyjnej u większości chorych, a w bardziej odległej perspektywie być może wejść w skład hipotetycznej politabletki redukującej ryzyko sercowo-naczyniowe. *Geriatrics 2008; 2: 138-150.*

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, politerapia, preparaty złożone

Summary

Large clinical trials performed in the last few years prove that combined therapy of essential hypertension has reached a safe position lately. Combined drug regimens present in the pharmaceutical market more expansively – as a direct effect of information acquired from multicenter trials – may in a near future become a basic part of treatment in vast number of hypertensive patients. One day they may form a hypothetic polypill reducing the cardiovascular risk. *Geriatrics 2008; 2: 138-150.*

Keywords: hypertension, polytherapy, combined drugs

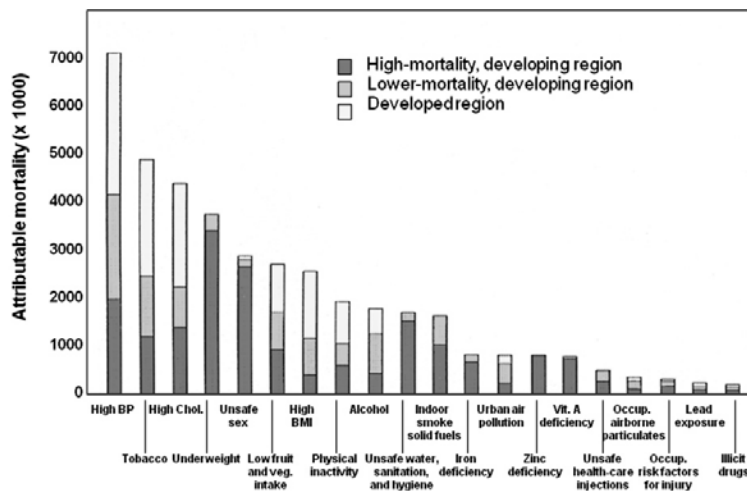
Wstęp

Nadciśnienie tętnicze (NT) pozostaje nadal najbardziej rozpowszechnionym schorzeniem w populacji ogólnej. Jego wpływ na kreowanie światowej polityki zdrowotnej wydaje się ciągle niedoceniany, chociaż dysponujemy przekonującymi danymi świadczącymi o tym, że to właśnie nadciśnienie i stany chorobowe będące jego wynikiem są przyczynami największej liczby zgonów na świecie (Rycina 1).

Po dokonaniu metaanalizy badań prospektywnych, dotyczących nadciśnienia tętniczego, grupa badaczy pod przewodnictwem S. Levingtona wykazała,

że całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe zaczyna różnić się od ryzyka dla populacji ogólnej od wartości ciśnienia tętniczego wynoszących 115/75 mm Hg [1]. Znalazło to odzwierciedlenie w późniejszej klasyfikacji nadciśnienia tętniczego wg WHO, gdzie za wartości optymalne przyjęto poniżej 120 mm Hg dla ciśnienia skurczowego oraz poniżej 70 mm Hg dla ciśnienia rozkurczowego. Inny zespół badawczy wykazał w metaanalizie obejmującej ponad 400 tysięcy osób, że wzrost ciśnienia rozkurczowego zaledwie o 5 mm Hg zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu aż o 34%, a choroby niedokrwiennej serca o ponad 20% [2].

Wobec jednomodalnego rozkładu ciśnienia tę-



Ezzati et al., Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002 Nov 2;360(9343): 1347-60

Rycina 1. Całkowita śmiertelność populacyjna w powiązaniu z czynnikami ryzyka

niczego w populacji [3] świadomi jesteśmy faktu, że każdy podział czy klasyfikacja nadciśnienia tętniczego jest czysto arbitralną próbą ułatwienia postępowania diagnostycznego i leczniczego w codziennej praktyce. Wobec powszechności problemu terapii nadciśnienia tętniczego w populacji europejskiej najnowsze wytyczne ESH/ESC z 2007 roku utrzymały klasyfikację NT z poprzedniej edycji wytycznych wydanej w 2003 roku, z zastrzeżeniem, że rozpoznanie NT na podstawie wartości progowej należy stawiać indywidualnie, w kontekście całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego u danej osoby. Jest to stanowisko zgodne w pełni z posiadanym przez nas stanem wiedzy: dziś nie traktujemy chorego na NT jako wymagającego jedynie skutecznej terapii hipotensyjnej i osiągnięcia założonych wartości RR; dla każdej osoby szacujemy (lub przynajmniej próbujemy oszacować) całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe i to ono właśnie, a nie wartości RR, jest obecnie główną zmienną określającą zakres i rodzaj potrzeb terapeutycznych.

Pierwsze próby uzyskania danych na temat rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego w populacji polskiej datują się na lata 70. ubiegłego wieku [4-6]. Przeprowadzone zostały przez zespół prof. S Rywika w oparciu o badanie populacji osób powyżej 20 roku życia zamieszkałych w Płocku i Sochaczewie. Pamiętać należy, że obowiązywały wówczas inne kryteria rozpoznania NT wg WHO: $\geq 160/95$ mm Hg. Liczbę osób chorych na NT (zarówno utrwalone, jak i tzw. chwiejne) szacowano wtedy na około 3,5-5,0 mln osób, co odpo-

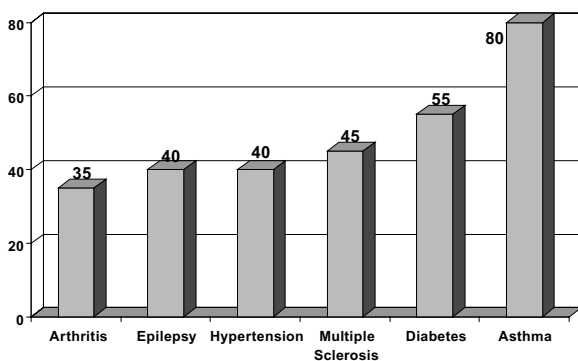
wiadało 18-30% dorosłych kobiet i 12-16% dorosłych mężczyzn. Kolejnych danych dostarczyły polskie „odgałęzienia” badań ogólnopolskich „MONICA” [7] przeprowadzanych pod auspicjami WHO. Badania „Pol-MONICA,” prowadzono w latach 1983-1993 w populacji osób w przedziale wiekowym 35-64 lata, zamieszkujących aglomerację miejską („Pol-MONICA Warszawa”) oraz byłe województwo tarnobrzeskie (Pol-MONICA Kraków”). Dane zebrane w 1984 roku, wg kryteriów rozpoznania NT $\geq 160/95$ mm Hg, wskazywały na częstość występowania NT wynoszącą 34% u kobiet i 39% u mężczyzn [8-10]. W ponownej analizie, z 1994 roku, wg nowych kryteriów rozpoznania NT ($\geq 140/90$ mmHg), częstość nadciśnienia tętniczego w populacji Warszawy wyniosła 41%, natomiast w populacji województwa tarnobrzeskiego 44%. Wyniki te są w dużej mierze zgodne z danymi z sondażowego badania z ośrodka gdańskiego [11], gdzie wykazano NT u 41,3% kobiet i 47,8% mężczyzn, co odpowiadało około 127 mln dorosłych osób z NT. W 2002 roku przeprowadzono badanie NATPOL III PLUS [12]. Zespół dr. T. Zdrojewskiego, po przeanalizowaniu danych uzyskanych z reprezentatywnej grupy 3051 osób, określił występowanie NT w populacji polskiej na 29%, bez wyraźnej różnicy między płciami. Z kolei w epidemiologicznym badaniu przesiewowym PENT [13] wykazano na licznej, bo liczącej ponad 31 tysięcy osób dorosłych populacji, że NT występuje z częstością 44,2% badanych. Ponownie nie zaobserwowano różnic pomiędzy płcią żeńską i męską.

Najbardziej aktualne dane na temat rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego w naszym kraju pochodzą z 2005 roku [14]. Badanie WOBASZ objęło ponad 13 tysięcy osób w przedziale wiekowym 20-74 lata. Częstość NT zaobserwowana w tym ogólnopolskim projekcie wynosiła 36%, z wyraźną różnicą między mężczyznami (42,1%) i kobietami (32,9%)

Problem skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze, jak każda choroba o przewlekłym charakterze, wprowadza szczególny rodzaj długotrwałej relacji lekarz-pacjent oraz „skazuje” chorego na długotrwałą farmakoterapię. Jak w innych chorobach przewlekłych, odsetek współpracujących chorych jest niezadowalający. Dość znamienne jest tu zdanie sformułowane przez C. Everett Koop: *Leki nie działają u chorych, którzy ich nie biorą.*

Odsetek osób niewspółpracujących w terapii chorób przewlekłych przedstawia rycina 2.



Whitney HAK, Jr. et al. 1993; Hadijmichael et al. 1999

Rycina 2. Procentowy odsetek chorych, którzy nie współpracują w leczeniu wybranych schorzeń przewlekłych

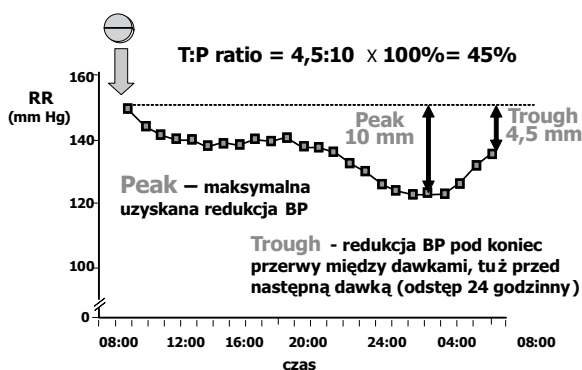
Mimo rozpowszechnienia wiedzy na temat NT oraz postępu w opracowywaniu coraz bardziej skutecznych preparatów hipotensyjnych, odsetek chorych na nadciśnienie tętnicze skutecznie leczonych wynosi w Polsce średnio około 13%, z wyraźną różnicą wśród płci [15]. Nie jest niespodzianką, że zaledwie 10% mężczyzn dobrze kontroluje wartości RR, u kobiet odsetek ten jest wyższy i wynosi około 16%. Podobny odsetek – 12% prawidłowej kontroli wartości RR - podają autorzy badania NATPOL III PLUS [12]. Liczby z badania POL-MONICA były jeszcze bardziej pesymistyczne

– zaledwie 6,5% procent mężczyzn oraz 8% kobiet dobrze kontrolowało wartości ciśnienia tętniczego. Są to dane alarmujące. Zaledwie co 8. osoba leczona z powodu NT osiąga wartości docelowe!! Pozostałe osoby, mimo przyjmowanej farmakoterapii i zmian stylu życia, w dalszym ciągu narażone są na zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych.

Czy dysponujemy obecnie nowymi dowodami na poparcie tezy, że obniżenie wartości RR poniżej 140/90 mm Hg w populacji ogólnej chorych z NT przynosi wymierne korzyści? Do czasu publikacji poprzednich zaleceń ESC/ESH, dotyczących postępowania w NT, było to jedynie zalecenie oparte wyłącznie na uzgodnieniu ekspertów oraz analizie *post hoc* badania HOT (Hypertension Optimal Treatment) [16], gdzie wykazano najmniejszą częstość incydentów sercowo-naczyniowych przy ciśnieniu tętniczym około 138/83 mm Hg. Obecnie, na podstawie analizy danych z badań VALUE [17] czy INVEST [18] wiemy, że u pacjentów z dobrze kontrolowanym NT (wartości <140/90 mm Hg) chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz występowanie udarów mózgu, zawałów i niewydolności serca były istotnie niższe. Dowodów bezpośrednich dostarczyło badanie kliniczne FEVER [19], gdzie w grupie aktywnego leczenia uzyskano wartości RR średnio 138,1/82,3 mm Hg oraz redukcję o 28% częstości występowania incydentów wieńcowych, udarów mózgowych oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w stosunku do grupy placebo, gdzie wartości średnie RR wynosiły 141,6/83,9 mm Hg.

Gdzie możemy dopatrywać się przyczyn tak niskiego odsetka osób skutecznie leczonych? Przede wszystkim pacjenci muszą otrzymywać pełny zestaw informacji dotyczących ryzyka związanego z nadciśnieniem oraz korzyściach wynikających z regularnej terapii. Często w świadomości chorego nadciśnienie tętnicze jest traktowane z dużą dozą pobłażliwości, wielokrotnie spotykamy chorych, którzy odstawiają leki, „bo już mają ciśnienie w normie”. Wynikać to może jedynie z niedoinformowania na temat istoty przewlekłej terapii hipotensyjnej. Aby zwiększyć szanse na realizację założeń terapeutycznych, zobowiązani jesteśmy przekazać pacjentowi zrozumiałe wskazówki dotyczące ordynowanego leczenia. Warto przekazać informacje także osobom z najbliższego otoczenia chorego, by odczuwał wsparcie ze strony swoich bliskich. Leczenie powinno być dostosowane do potrzeb oraz stylu życia pacjenta, a jednocześnie

podawane w maksymalnie uproszczony sposób, najlepiej w formie preparatów przyjmowanych raz dziennie. I tu pojawia się kolejny problem. Chorzy najchętniej przyjmowaliby tylko 1 tabletkę i do tego 1 raz dziennie. Trudno jest bowiem chorym pamiętać, że mają przyjmując leki jeszcze w południe (u osób czynnych zawodowo praktycznie wykluczone) i wieczorem (zmęczenie po całodziennym dniu pracy i odprężenie likwidują chęć przyjęcia leku). Aby sprostać temu celowi, podawane leki powinny być jak najdłużej działające – fachowo określamy je jako długo działające. Algorytm, który określa długość działania leku jest powszechnie znany i nosi nazwę T/P (Rycina 3). Jak widać z ryciny idealny lek powinien mieć T/P rzędu 100%. Oczywiście jest to jedynie idea. W praktyce ustalono, że $T/P > 50\%$ upoważnia do zaliczenia leku do grupy długo działających. W świetle dzisiejszej wiedzy wydaje się to jednak mocno przeszacowane. Bo, dla chinaprilu jest to wartość 50%, enalaprilu 55%, ramiprilu 60 %, cilazaprilu 62 %, perindoprilu 70%, a dla trandolaprilu 87%. Jak widać z tego, najdłuższym ACE-inhibitorem w tej klasie leków jest ostatni z wymienionych. Czy to może się przekładać na skuteczność leczenia? Tak, bowiem trandolapril może utrzymywać efekt hipotensyjny aż do 48 godzin. Należy również dodać, że w pracy Guerrero i wsp. udowodniono, że dla satysfakcjonującej kontroli NT pacjent powinien przyjmować około 80% leków przepisanych przez lekarza [20]. Szanse na spełnienie tego założenia w oczywisty sposób rosną, gdy schemat terapii jest prostszy i pozbawiony działań ubocznych.



Rycina 3. Znaczenie wskaźnika T/P dla 24-godzinnej kontroli RR

Terapia złożona jako próba poprawy skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego

Dane z badań klinicznych jednoznacznie wskazują, że z pomocą monoterapii wartości docelowe RR osiąga niewielki odsetek pacjentów poddawanych leczeniu [21]. Dane z ramienia nadciśnieniowego badania ASCOT pokazują dobitnie, że w grupie pacjentów z NT zaliczanych do populacji wysokiego ryzyka, w celu osiągnięcia RR <140/90 mm Hg, blisko 90% osób musiało otrzymywać co najmniej dwa leki hipotensyjne [22]. W badaniu HOT tylko u 33% chorych osiągnięto docelowe wartości ciśnienia za pomocą monoterapii, 45% wymagało podawania 2 leków, a 22% – 3 lub więcej [16]. Z kolei analiza badań dotyczących populacji wysokiego ryzyka (chory z cukrzycą, chory z przewlekłą chorobą nerek) dokonana przez prof. Bakrisa wykazała, że aby osiągnąć zalecane wartości docelowe dla tej populacji pacjentów musieli oni przyjmować średnio 3 leki hipotensyjne [23]. Rola preparatów złożonych, jako leków pierwszego rzutu w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego, została ostatecznie usankcjonowana w ostatnim wydaniu wytycznych ESC/ESH z 2007 roku. Poprzednie wytyczne z 2003 roku zachęcały do rozważenia rozpoczęcia terapii od podawania dwóch leków, gdyż dotychczas traktowano leczenie skojarzone raczej jako kolejny etap po nieskutecznej monoterapii [24]. Obecnie zdajemy sobie sprawę, że istnieją pewne stany kliniczne, takie jak: cukrzyca, choroba nerek, gdzie skojarzone leczenie jest potrzebne częściej i wcześniej niż w innych grupach pacjentów.

Przesłanki do zastosowania politerapii lub terapii z użyciem preparatu złożonego wg Wytycznych ESH/ESC 2007 są następujące: 1 - zbyt mała ilość pacjentów z nadciśnieniem osiąga wartości docelowe RR w monoterapii, niezależnie od stosowanego leku – mówi się maksymalnie o 60% pacjentów na skutecznej monoterapii [25], 2 - dostępnych jest wiele skutecznych i dobrze tolerowanych połączeń leków, 3 - połączenie dwóch leków w małych dawkach powinno być preferowanym leczeniem pierwszego rzutu w nadciśnieniu 2. lub 3. stopnia albo u osoby z wysokim, bądź bardzo wysokim, oszacowanym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, 4 - preparaty złożone – stałe połączenia dwóch leków – pozwalają na uproszczenie schematów terapeutycznych i pozwalają mieć nadzieję na zwiększenie odsetka pacjentów przestrzegających zaleceń leczniczych [26], 5 - u pacjentów z grupy większego ryzyka

należy dążyć do szybszego osiągnięcia docelowego RR a to skłania do zastosowania leczenia skojarzonego od początku i częstszej modyfikacji dawek.

Dobór preparatów do terapii skojarzonej odbywa się w oparciu o wzajemne wygaszanie działań niepożądanych oraz synergistyczne działanie, najlepiej w oparciu o różne punkty uchwytu. Dzięki zniesieniu działań niepożądanych leki złożone, jako lepiej tolerowane przez chorego, poprawiają jego komfort życia, co przekłada się na pełniejszą realizację zaleceń lekarskich (pojęcie compliance) [27]. Założenie, że dwa leki w jednej tabletkie powinny kosztować mniej niż kupowane oddzielnie ciągle jeszcze pozostaje celem do zrealizowania. Tak więc leki łączące substancje aktywne z różnych klas powinny posiadać uzupełniające się mechanizmy działania, dowody na większy efekt hipotensyjny od sumy efektu hipotensyjnego poszczególnych składników a także wykazywać się korzystnym dla chorego profilem tolerancji uzyskanym dzięki zaszczepianym się mechanizmom działania lub punktom uchwytu redukującym swoiste dla klasy działania niepożądane.

- **Leki β -adrenolityczne (LBA) i diuretyki**

Obecnie po publikacji wyników badania ASCOT grupa ta ewidentnie straciła na znaczeniu mimo przewagi nad monoterapią oraz synergii wynikającej ze znoszenia przez LBA aktywacji układu adrenergicznego wywołanej diuretykami i jednoczesnej likwidacji retencji płynów wywołanej beta-blokadą. Po skojarzeniu tych leków obserwuje się redukcję śmiertelności powiązanej z udarami mózgu i chorobą wieńcową. Dotyczy to jednak pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bez współistniejącej cukrzycy. Skojarzenie beta-blokerów z lekami tiazydowymi może nasilać niekorzystne zmiany w profilu lipidowym oraz pogorszenie metabolizmu glukozy, co wykazało badanie ASCOT – BPLA, gdzie w ramieniu atenolol + bendroflumetiazyd częściej dochodziło do rozwoju cukrzycy. Być może powrócimy do tej koncepcji leczenia, ale z użyciem nowych generacji beta-blokerów. Jak udowodniono w badaniu GEMINI [28] podczas trwającej 6 miesięcy obserwacji z użyciem metody podwójnie ślepej próby grupy 1235 pacjentów z cukrzycą typu 2 i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, karwedilol posiada korzystny wpływ na poziom HbA1c, redukuje insulinoporność i mikroalbuminurię oraz nie powoduje przyrostu masy ciała, obniża natomiast poziomy cholesterolu całkowitego. Do typowych

złóżen należą połączenia ACE inhibitorów z lekiem moczopędnym, czy blokerem kanałów wapniowych.

- **Inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA) i diuretyki**

Należą do skojarzenia najlepiej przebadanego, ich przewaga w skojarzeniu wynika na polepszeniu tolerancji i redukcji zaburzeń metabolicznych wywołanych przez diuretyk. IKA z kolei redukują zagrożenie zaburzeniami rytmu poprzez hamowanie sekrecji aldosteronu i w konsekwencji spadek ryzyka hipokaliemii wywołanej diuretykiem. Ponadto IKA zwiększają przepływ krwi w nerkach z następczym wzrostem urykozurii, co potencjalnie odwraca hiperurykemię wywołaną diuretykami. Znaczenie tej kombinacji leków udowodniono w wielu badaniach klinicznych (m.in STRATHE, ADVANCE, ACCOMPLISH).

- **Antagoniści receptorów angiotensyny II i diuretyki**

Korzyści wynikające z połączenia tych dwóch grup leków są podobne jak w połączeniu IKA z diuretykami. Spodziewać się należy redukcji hiperurykემii, hiperglikemii, otyłości oraz niewydolności serca. Połączenia sartan + diuretyk są domeną preparatów złożonych, które coraz śmielej wkraczają na rodzimy rynek farmaceutyczny.

- **Inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA) oraz blokery kanału wapniowego**

Antagoniści wapnia z grupy dihydropirydynowych na drodze rozkurczu naczyń aktywują układ RAA oraz współczulny układ nerwowy. To z kolei powoduje skurcz naczyń oraz zatrzymanie w ustroju sodu i wody. Dodanie do terapii IKA hamuje niekorzystne działanie mechanizmów kompensacyjnych, a także potęguje ochronny wpływ w zakresie wystąpienia nefropatii cukrzycowej oraz redukcji przerostu lewej komory serca.

- **Blokery kanału wapniowego i diuretyki**

Podkreśla się, że w tej kombinacji osiąga się neutralność metaboliczną, tak ważną u chorych ze współistniejącą cukrzycą, otyłością i chorobą wieńcową. Szczególnie poleca się kojarzenie antagonistów wapnia z neutralnym pod względem metabolicznym indapamidem.

Pamiętać należy, że stała proporcja składników zawartych preparatach złożonych ogranicza możliwo-

ści dopasowywania intensywności leczenia, jednakże idąca za tym redukcja przyjmowanych przez pacjenta tabletek korzystnie wpływa na przestrzeganie naszych zaleceń [29-31].

Terapia złożona w aktualnych badaniach klinicznych

Podczas dorocznego kongresu ACC, w tym roku odbywającego się w Chicago, zaprezentowano także rezultaty próby klinicznej ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [32]. Badanie to poświęcone było porównaniu leczeniu nadciśnienia tętniczego z użyciem w pierwszym rzucie terapii złożonej z inhibitora konwertazy angiotensyny (IKA) i tiazytu bądź blokera kanału wapniowego (CCB). Hipotezą testowaną było założenie, że terapia oparta na połączeniu IKA i blokera kanału wapniowego wykaże 15% spadek zapadalności na choroby sercowo-naczyniowe oraz śmiertelności ogólnej w populacji pacjentów wysokiego ryzyka obciążonych nadciśnieniem tętniczym. Próba o charakterze wielośrodkowym objęła ponad 11,5 tysiąca pacjentów. Zaprojektowano ją z myślą o próbie zdefiniowania najbardziej skutecznej złożonej terapii hipotensyjnej u pacjentów wysokiego ryzyka. W założeniu wyniki tego badania miały wpłynąć na zmianę aktualnych wytycznych. Schemat badania przedstawiono poniżej (Rycina 4).

Randomizacji poddano ostatecznie 11508 pacjentów. 77% z nich zażywało leki wpływające na układ

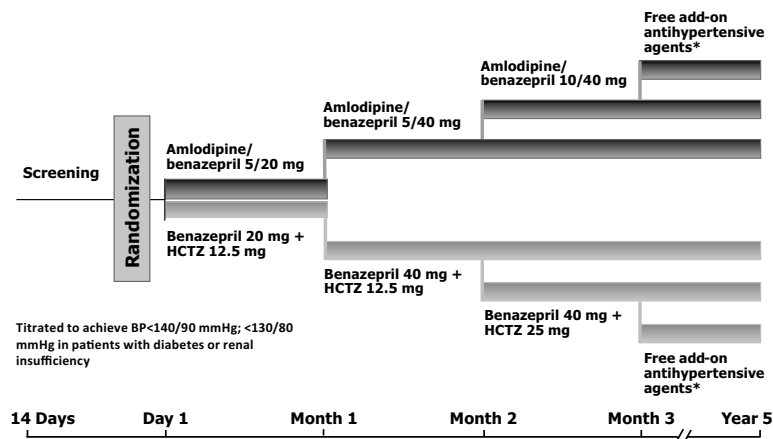
RAA, 67% przyjmowało leki hypolipemizujące, a 63% - przeciwplatek. 97% procent z nich było leczonych wcześniej z powodu NT, z czego 77,4 % dwoma i więcej lekami przeciwnadciśnieniowymi, połowa z nich była otyła, a 60% cierpiało na cukrzycę. Tylko u 37,5% wyjściowo udało się osiągnąć RR <140/90 mm Hg. Badanie zostało przerwane w tym roku, po przeanalizowaniu około 95% zebranych danych, gdy okazało się, że kombinacja IKA/CCB, mimo podobnej redukcji wartości RR spowodowała redukcję pierwszorzędnego punktu końcowego o blisko 20% (Rycina 5).

Punkt końcowy	Współczynnik ryzyka (95% przedział ufności)
Śmiertelność/zapadalność sercowo-naczyniowa	0,80 (0,71 - 0,90)
Śmiertelność/zapadalność sercowo-naczyniowa bez rewaskularyzacji	0,79 (0,68 - 0,92)
Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych	1,34 (0,98 - 1,84)
Zawał serca niezakończony zgonem	1,09 (0,92 - 1,45)
Udar mózgu niezakończony zgonem	1,22 (0,91 - 1,63)
Hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej	1,36 (0,87 - 2,13)
Rewaskularyzacja tętnic wieńcowych	1,11 (0,95 - 1,30)

Rycina 5. Punkty końcowe badania ACCOMPLISH

W ocenie autorów, potwierdziło to wyniki wcześniej przeprowadzonego badania ASCOT, gdzie również kombinacja IKA/CCB wykazała większą skuteczność. Wydaje się, że rola diuretyków tiazydowych, zwłaszcza w USA traktowanych jako lek pierwszego rzutu, głównie z aspektów ekonomicznych, powoli przechodzi do historii.

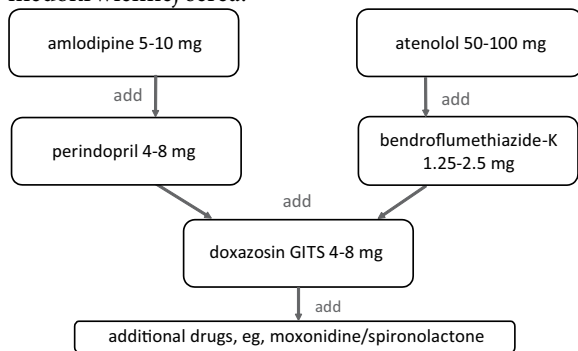
Przegląd licznych badań dotyczących połączenia perindoprylu z indapamidem nie może nam jednak przesłonić innych potencjalnych możliwości terapii



*Beta blockers; alpha blockers; clonidine; loop diuretics.

Jamerson KA et al. Am J Hypertens. 2004;17:793-801.
Rycina 4. Schemat badania ACCOMPLISH

złożonej. Sygnał do ataku dało przełomowe badanie ASCOT, a ściślej jego ramię nadciśnieniowe ASCOT – BPLA [33]. Badania tego pokroju są określane jako „*landmark trials*”, czyli badania, które zmieniły dotychczasowy „krajobraz” terapeutyczny. W badaniu ASCOT podstawowym celem było porównanie wpływu dwóch schematów leczenia na łączne występowanie zawałów serca niezakończonych zgonem (w tym tzw. zawałów niemych) oraz zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: umieralność ogólną, całkowitą liczbę udarów mózgu, wszystkie zdarzenia wieńcowe, wszystkie zdarzenia i procedury sercowo-naczyniowe, niewydolność serca. Za trzeciorzędowe punkty końcowe przyjęto: nieme zawały serca, epizody niestabilnej duszniczy bolesnej, miażdżycę tętnic obwodowych, zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca, rozwój cukrzycy, rozwój niewydolności nerek. Objęto obserwacją 19 257 chorych w wieku od 40 do 79 lat, z których każdy, oprócz nadciśnienia tętniczego, prezentował co najmniej trzy czynniki ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca.



Rycina 6. Schemat badania ASCOT-BPLA

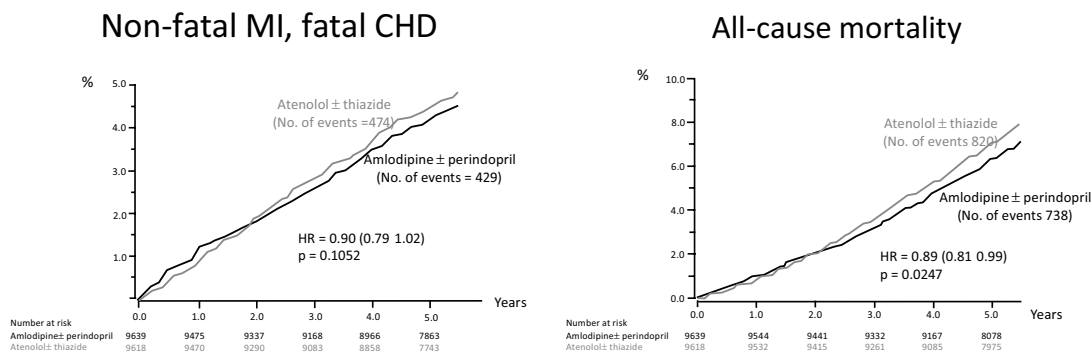
Populację badaną podzielono na dwie grupy: w jednej stosowano amlodypinę w dawce 5–10 mg i dodatkowo, w razie potrzeby, peryndopryl w dawce 4–8 mg, a w drugiej grupie atenolol 50–100 mg i dodatkowo, w razie potrzeby, diuretyk tiazydowy (bendroflumetiazyd) w dawce 1,25–2,5 mg (Rycina 6). W ramieniu amlodypinowym 85% chorych przyjmowało dodatkowo peryndopryl, a w ramieniu atenololowym 91% chorych przyjmowało lek moczopędny.

Uzyskana kontrola RR była, podobnie jak w omawianym badaniu ACCOMPLISH, zbliżona. W obydwu grupach uzyskano średni spadek ciśnienia skurczowego o 26,4 mm Hg a rozkurczowego o 15,6 mm Hg.

Natomiast uzyskana redukcja w zakresie pierwotnego punktu końcowego oraz w zakresie śmiertelności całkowitej była na tyle znamienna, że skłoniło to komisję sprawującą bioetyczny nadzór nad badaniem (Data safety monitoring board-DSMB) do wcześniejszego zakończenia ramienia nadciśnieniowego. W grupie amlodypiny/peryndoprylu obserwowano ponadto wysoce znamienne zmniejszenie ryzyka: śmiertelności sercowo-naczyniowej (24%), wszystkich incydentów wieńcowych (13%), udarów mózgowych (23%), wszystkich incydentów i procedur sercowo-naczyniowych (16%), nowych przypadków cukrzycy (30%) (Rycina 7).

W podsumowaniu badania autorzy podkreślają, że schemat leczenia oparty na amlodypinie/peryndoprylu zapewnia lepszą prewencję występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i rzadziej indukował cukrzycę, w porównaniu ze schematem opartym na atenololu/diuretyku.

Opublikowane dwa lata przed badaniem ASCOT badanie INVEST [34] oparte było na podobnym schemacie. Porównywano strategię opartą na blokerze

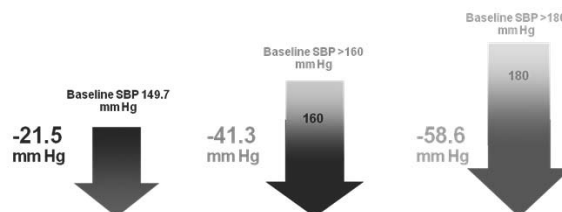


Rycina 7. Punkty końcowe badania ASCOT-BPLA: zawał serca nie zakończony zgonem (non-fatal MI), ostry zespół wieńcowy zakończony zgonem (fatal CHD), śmiertelność całkowita (all cause mortality)

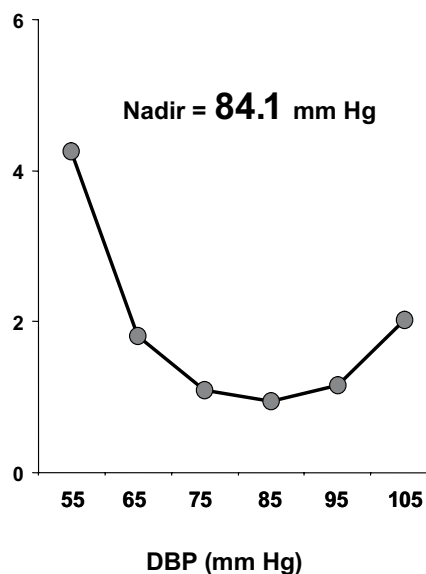
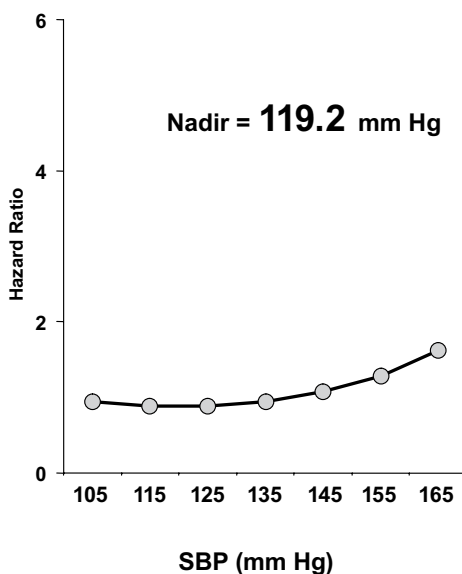
kanalu wapniowego (CCB) - werapamilu o przedłużonym uwalnianiu - oraz bez CCB w populacji osób z nadciśnieniem tętniczym oraz chorobą wieńcową. Badanie przeprowadzono w 14 krajach, na populacji 22576 pacjentów. Testowana hipoteza głosiła, że ryzyko wystąpienia niekorzystnego zdarzenia będzie podobne w grupie opartej na CCB oraz w grupie bez użycia antagonisty wapnia. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej werapamil SR oraz atenolol. W razie nieosiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego w podgrupie chorych leczonych werapamilem w dawce wstępnej 240 mg/dobę, kolejno dodawano trandorapril, hydrochlorotiazyd w dawkach stopniowo zwiększanych oraz zwiększano dawkę werapamilu. W podgrupie chorych leczonych atenololem w dawce wyjściowej 50 mg/dobę kolejno dodawano hydrochlorotiazyd, trandorapril i zwiększano dawkę atenololu. Po 2 latach leczenia w obu podgrupach uzyskano bardzo zbliżony spadek skurczowego ciśnienia tętniczego (w podgrupie leczonej werapamilem $19 \pm 22,6$ mm Hg i w podgrupie leczonej atenololem $18,7 \pm 22,2$ mm Hg). Ciśnienie rozkurczowe w obu podgrupach obniżyło się o 10 mm Hg. W celu uzyskania założonego spadku ciśnienia, u ponad połowy chorych trzeba było zastosować 3 leki hipotensyjne. Głównym punktem końcowym był zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem. Badanie wykazało, że zarówno główny punkt

końcowy, jak i jego składowe występowały z jednakową częstością w obu podgrupach badanych (minimalnie i nieistotnie częściej w podgrupie chorych leczonych atenololem). Nieco częściej występowała w tej ostatniej podgrupie cukrzyca. Natomiast w podgrupie leczonej werapamilem istotnie rzadziej występowały objawy dławicy piersiowej. Ciekawym był również fakt, że obniżanie ciśnienia rozkurczowego poniżej 70 mm Hg podwyższa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych (Rycina 8).

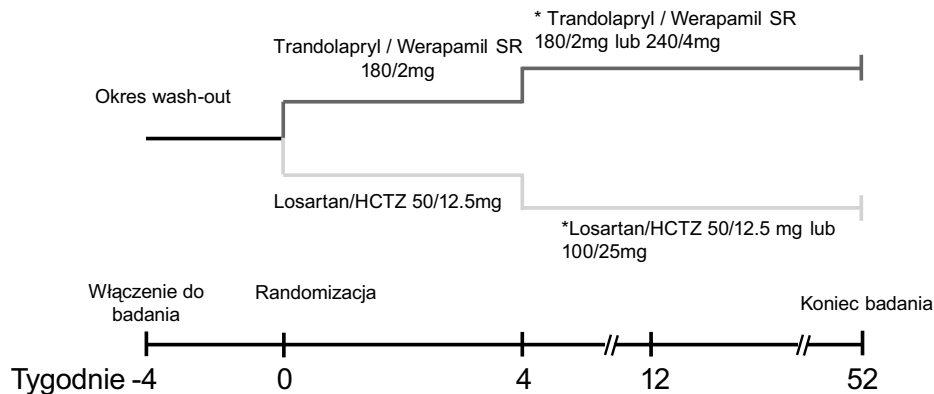
Ciekawostką może być wykonana przez Franza Messerliego subanaliza wyników badania INVEST [35]. Otóż w podgrupie 581 chorych nieotrzymujących nigdy leków z grupy tiazydów, kombinacja trandolaprilu + werapamil SR w postaci preparatu złożonego lub przyjmowanych oddzielnie składników, obniżała ciśnienie tętnicze skurczowe do wartości zalecanych przez JNC6 (<140 mm Hg), niezależnie od wyjściowych poziomów ciśnienia skurczowego.



Strategia połączenia IKA z CCB w postaci werapamilu może mieć swoje uzasadnienie w pewnych



Rycina 8. Subanaliza badania INVEST (trandolapril+werapamil) dotycząca wartości skurczowego i rozkurczowego RR



Bakris G, et al. Diabetes Care 2006;12:2592-2597

Rycina 9. STAR: schemat leczenia

grupach chorych. Udowodnili to badacze pod przewodnictwem prof. Bakrisa w 2006 roku publikując wyniki badania STAR (Study of Trandolapril/Verapamil SR and Insulin Resistance) [36]. Punkt wyjścia stanowiła hipoteza o przewadze preparatu złożonego z trandolaprylu i werapamilu SR (tra/wer) nad lekiem złożonym z losartanu i hydrochlorotiazynu (los/hctz) we wpływie na tolerancję glukozy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i upośledzoną tolerancją glukozy. Obserwacja trwała do roku czasu. Dawki leków były zwiększane do momentu osiągnięcia ciśnienia skurczowego poniżej 130 mm Hg. Pacjentów w liczbie 240 randomizowano do grupy tra/wer lub los/hctz. Pierwotnie ocenianym punktem końcowym była zmiana w doustnym teście tolerancji glukozy (OGTT) wykonywanym na końcu badania (wartości średnie \pm SD oceniane średnio po 46.9 \pm 13.5 tygodniach) (Rycina 9). Jako drugorzędowe punkty końcowe zdefiniowano zmiany insulino-wrażliwości, pomiary RR w gabinecie i metodą ABPM, częstość nowych przypadków cukrzycy, parametry gospodarki lipidowej oraz markery stanu zapalnego. Po zakończeniu badania zanotowano zmiany w teście OGTT (tra/wer -0.21 \pm 0.36 vs. los/hctz +1.44 \pm 0.36 mmol/l; $P < 0.001$ poziomie insuliny (odpowiednio: -30.13 \pm 38.38 vs. +84.86 \pm 38.33 pmol/l, $P = 0.025$). Zwiększenie oporności na insulinę obserwowano w 12 tygodniu. Na końcu obserwacji odnotowano z kolei większą częstość nowych przypadków cukrzycy (tra/wer 11.0 vs. los/hctz 26.6%; $P = 0.002$) oraz HbA1c $>7\%$ (odpowiednio 2.6 vs. 9.6%; $P = 0.05$). Zastosowanie preparatu złożonego tra/wer wiązało się więc z redukcją częstości nowych przypadków cukrzycy w odniesieniu do terapii losartanem z tiazylem. Nasuwa się tu uwaga, że w stosunku do IKA nie możemy mówić

o efekcie klasy. Wystarczy wspomnieć wyniki badania DREAM [37], w którym 1 mg dawka ramiprilu nie wpłynęła zarówno na częstość nowych przypadków cukrzycy oraz redukcję ryzyka zgonu.

Kontynuacją badania STAR była próba kliniczna tych samych autorów poświęcona zagadnieniu odwracalności wiązanych z tiazylem nowych przypadków cukrzycy [38]. W analizie o skrótowej nazwie STAR-LET, wzmiankowani wyżej badacze poszerzyli obserwację populacji z badania STAR o kolejne 6 miesięcy. W świeżo opublikowanej pracy próbują odpowiedzieć na postawione pytanie: *czy efekt diabetogenny leku tiazydowego może być odwrócony przez konwersję do kombinacji trandolapril/werapamil?* Ponownie pierwotnie ocenianym punktem końcowym była zmiana w wyniku doustnego testu tolerancji glukozy. Do badania włączono 51% pacjentów z badania STAR. Wykazano, że w grupie od początku leczonej kombinacją tra/wer nie doszło do zmiany wartości OGTT (mmol/L) (7.7 \pm 2.4 vs 8.1 \pm 3.3; $P = .18$). Zaskakująca okazała się analiza podgrupy, w której dokonano zmiany preparatu złożonego z los/hctz na tra/wer. Poziom glukozy w OGTT wyraźnie uległ korzystnej zmianie (8.5 \pm 3.0 vs 7.2 \pm 2.3; $P < .001$) (mmol/L). Dowodzi to, że zaburzenia metabolizmu glukozy obserwowane w grupie leczonej preparatem zawierającym diuretyk tiazydowy mogą być odwrócone poprzez zamianę środka leczniczego na niezawierający diuretyku.

Otwiera to drogę dla preparatów złożonych z IKA i niedihydropirydynowych CCB do zastosowania w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz zespołem metabolicznym, zagrożonych wystąpieniem cukrzycy lub chorujących już na cukrzycę.

Kolejną grupą preparatów złożonych wkra-

czających na nasz rynek są połączenia sartanów i antagonistów kanału wapniowego z grupy dihidropirydynowych. Preparaty zawierające wzmiankowane połączenie na rodzimym rynku goszczą od niedawna. Warto więc przyrzeć się co na ich temat mówią próby kliniczne.

Pośrednie wnioski na temat skuteczności tego połączenia można było wysnuć na podstawie opublikowanego w zeszłym roku badania JIKEI, w którym przeanalizowano wpływ stosowania walsartanu dodanego do standardowej terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobami układu krążenia. Testowano hipotezę, iż terapia walsartanem przynosi dodatkowe korzyści, ponad te osiągnięte dzięki odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego [39]. Populacja badana została dobrana tak, aby jak najlepiej odzwierciedlać przekrój chorób układu sercowo-naczyniowego populacji japońskiej. Uczestnicy badania byli w wieku 20–79 lat. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego musiało być postawione co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania oraz leczone. Rozpoznanie choroby wieńcowej i niewydolności serca stawiano na podstawie objawów klinicznych (typowe dolegliwości) oraz badań dodatkowych (angiografia, echokardiografia). Osoby te musiały otrzymywać standardowe leczenie (diuretyki, ACEI, beta-blokery lub kombinacje) przynajmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania. Należy podkreślić, że około 2/3 pacjentów w obydwu grupach, leczonych było blokerami kanału wapniowego. Pacjenci z rozpoznaniem więcej niż jednej choroby sercowo-naczyniowej podzieleni zostali na grupy, w zależności od stopnia zaawansowania choroby: niewydolność serca, choroba wieńcowa i nadciśnienie tętnicze. Chorzy w sposób losowy zostali przydzieleni do grupy dodanego walsartanu lub leczenia konwencjonalnego. Za pierwotny punkt końcowy badania przyjęto łącznie śmiertelność i chorobowość sercowo-naczyniową. Celem badania było uzyskanie ciśnienia tętniczego <130/80 mm Hg. Pacjenci w grupie nadciśnienia tętniczego otrzymywali początkowo 80 mg walsartanu, stopniowo zwiększano dawkę do 40–160 mg dziennie, w celu uzyskania zakładanej kontroli ciśnienia tętniczego. Chorzy w grupie niewydolności serca i choroby wieńcowej początkowo otrzymywali 40 mg walsartanu, dawka ta była stopniowo zwiększana do największej dobrze tolerowanej. Osoby z grupy kontrolnej otrzymywały standardowe leczenie, w miarę potrzeb zwiększano dawki otrzymywanych leków lub dodawano inne leki (z wyłączeniem sartanów) w celu uzyskania

zakładanej kontroli ciśnienia tętniczego. Średnio wyjściowe ciśnienie tętnicze w obu grupach badanych wynosiło 139/81 mm Hg, w czasie badania w grupie walsartanu spadło ono do wartości 131/77 mm Hg i 132/78 mm Hg w grupie kontrolnej. Kontrolę ciśnienia tętniczego <130/80 mm Hg osiągnięto u 75% badanych w grupie przyjmującej walsartan oraz 70% w grupie kontrolnej. Ciśnienie tętnicze i akcja serca nie różniły się pomiędzy obiema grupami w czasie całego badania ($p=0,196$ dla SBP i $p=0,176$ dla DBP). Średnia dawka walsartanu w całej grupie wynosiła 75 mg dziennie. Średnia liczba leków hipotensyjnych w grupie walsartanu była nieznacznie wyższa niż w grupie kontrolnej. Pierwotny punkt końcowy zanotowano u mniejszej liczby pacjentów w grupie otrzymującej walsartan (92 – 6,0%) niż w grupie kontrolnej (142–9,7%) (HR 0,61, 95% CI 0,47–0,79, $p=0,0002$). Ten punkt końcowy złożony był z kilku wtórnych punktów końcowych – różnica w liczbie występujących punktów końcowych związana była głównie z zmniejszoną częstością udaru (29 vs 48 odpowiednio w grupie walsartanu i kontrolnej; HR 0,6, 95% CI 0,38–0,95, $p=0,028$) i TIA, dławicy piersiowej (19 vs 53; odpowiednio walsartan vs kontrola, HR 0,35, 95% CI 0,2–0,58, $p=0,0001$) i niewydolności serca (odpowiednio 19 vs 36, HR 0,53; 95% CI 0,31–0,94, $p=0,0293$). Śmiertelność, częstość zawału serca oraz progresji choroby nerek nie różniła się pomiędzy grupami. Działania niepożądane występowały u 2,5% badanych pacjentów, z taką samą częstością w obu grupach badanych. Dołączenie walsartanu do standardowej terapii zmniejszyło częstość występowania pierwotnego punktu końcowego (powikłania sercowe, mózgowie i nerkowe). Główną korzyścią ze stosowania walsartanu było zmniejszenie częstości występowania udaru mózgu, przejściowych ataków niedokrwiennych, duszniczy bolesnej, rozwarstwienia aorty oraz niewydolności serca.

Skuteczność preparatu złożonego z walsartanu i amlodypiny po pierwotnym niepowodzeniu monoterapii została zbadana w analizie opublikowanej zaledwie przed trzema miesiącami. W próbie EX-FAST (the Exforge in Failure after Single Therapy) naukowcy szwajcarscy przyrzekli się grupie chorych, u których zastosowana w pierwszym rzucie monoterapia nie była skuteczna [40]. Podzielono ich na dwie grupy – w obydwu podawano preparat amlodypiny i walsartanu, ale w różnych kombinacjach dawek: odpowiednio 5/160 mg ($n=443$) or 10/160 mg ($n=451$). Po 16 tygodniach, kontrolę nadciśnienia (wartości <140/90 mm Hg lub

<130/80 mm Hg dla chorych z cukrzycą) osiągnięto u 72.7% (95% CI, 68.6-76.9) pacjentów przyjmujących aml/val 5/160 mg i u 74.8% (95% CI, 70.8-78.9) pobierających je w dawkach 10/160 mg. Większą redukcję RR od wartości wyjściowych ciśnienia skurczowego i rozkurczowego mierzonego w pozycji siedzącej obserwowano w grupie otrzymującej wyższą dawkę amlodypiny w kombinacji (20.0+/-0.7 vs 17.5+/-0.7 mm Hg; P=.0003 and 11.6+/-0.4 vs 10.4+/-0.4 mm Hg; P=.0046). Znaczącą redukcję ciśnienia tętniczego uzyskano w obydwu grupach, niezależnie od sposobu wcześniejszej monoterapii, stopnia ciężkości nadciśnienia, obecności lub nie cukrzycy, wskaźnika masy ciała i wieku. Najczęstszym działaniem ubocznym było wystąpienie obrzęków obwodowych. Uzyskane wyniki pozwoliły na wysunięcie wniosków, że terapia preparatem złożonym z amlodypiny i walsartanu jest skuteczną formą terapii u chorych z niepowodzeniem monoterapii jako leczenia pierwszego rzutu.

Przykładem dowodu na skuteczność połączenia sartanu i diuretyku tiazydowego jest świeżo opublikowane badanie VAL-DICTATE (The Valsartan Hydrochlorothiazide Diuretic for Initial Control and Titration to Achieve Optimal Therapeutic Effect) [41]. Autorzy badania chcieli porównać ze sobą strategię zwiększania dawki diuretyku lub użycia kombinacji diuretyku z sartanem w populacji osób z nadciśnieniem tętniczym (wartości wyjściowe śr. 153/97 mm Hg), którym nie udało się osiągnąć zamierzonej kontroli RR na dawce 12,5 mg hydrochlorotiazylu (hctz). Pacjenci z nadciśnieniem 1 lub 2 stopnia wg WHO, zostali zrandomizowani do preparatu walsartan/HCTZ (160/12.5 mg) lub do grupy, w której podwajano dawkę diuretyku (25 mg). Pierwszorzędownym ocenianym punktem końcowym był odsetek pacjentów, których wartości RR mieściły się poniżej 140/90 mm Hg po czterech tygodniach podwójnie zaślepionej terapii. Znacząco wyższa proporcja (P<001) pacjentów NT osiągnęła zamierzony cel terapeutyczny w grupie walsartan/HCTZ (160/12.5 mg) w porównaniu do grupy HCTZ 25 mg group (37% vs 16%). Zmiany wartości RR w stosunku do wyjściowych były znacząco (P<.001) większe zarówno dla skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w grupie leczonej terapią złożoną w stosunku do ramienia leczonego diuretykiem w monoterapii (-12.4/-7.5 mm Hg w grupie walsartan/

HCTZ 160/12.5 mg vs -5.6/-2.1 mm Hg w grupie HCTZ 25 mg). Odnotowano podobną częstość występowania efektów niepożądanych w obydwu ramionach badania. Badanie to potwierdza wyższość preparatu złożonego z blokera receptora angiotensyny I w obniżaniu wartości oraz osiągnięciu kontroli ciśnienia tętniczego w porównaniu do leku diuretycznego w monoterapii.

Podsumowanie

Pamiętajmy, że wybierając preparat złożony należy kierować się jego udokumentowaną w badaniach klinicznych skutecznością. Jak wspomniano wyżej, w obrębie każdej klasy leków, w świetle najnowszych badań, nie można mówić o efekcie grupy. We wspomnianych wyżej próbach klinicznych udowodniono w sposób jednoznaczny skuteczność leczenia określonymi preparatami złożonymi lub terapią skojarzoną, szczególnie w populacjach zwiększonego ryzyka. Dotyczy to jednak ściśle określonych sytuacji klinicznych bądź charakterystyki profilu ryzyka samego chorego. Nie ma leków „dobrych na wszystko”. Kierujmy się więc wiedzą i zdrowym rozsądkiem, cały czas mając świadomość, że pierwszy źle dobrany lek przeciwnadciśnieniowy może być ostatnim lekiem hipotensyjnym, jaki nasz pacjent zgodzi się przyjmować.

Pozostaje jedynie mieć nadzieję, że osoby odpowiedzialne za tworzenie strategii zdrowotnych w naszym kraju dostrzegą ewidentne zalety preparatów złożonych. Pamiętajmy, że koszt terapii to nie tylko cena leków, ale także koszty związane z monitorowaniem działań niepożądanych, koszty leczenia powikłań, likwidowania pojawiających się czynników ryzyka chorób układu krążenia i usuwania skutków niezadowolającej kontroli ciśnienia tętniczego [42]. Być może w nieodległej przyszłości leki złożone, w szerszym gronie trafią na listy refundacyjne, co niewątpliwie poprawiłoby wybitnie niezadowolające wyniki leczenia nadciśnienia tętniczego w naszym kraju.

Adres do korespondencji:

Dariusz Kozłowski

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca

Akademia Medyczna w Gdańsku

80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7

E-mail: dkzol@amg.gda.pl

Piśmiennictwo

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
2. MacMahon S, Peto R, Cutler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
3. Pickering G. The nature of essential hypertension. London: J&A Churchill Ltd; 1961: 1-151. RV
4. Czerwińska S, Rywik S, Mikołajczyk W. Zmienność ciśnienia tętniczego osób dwukrotnie zbadanych w odstępie 5 lat (w oparciu o badanie losowej próby populacji Płocka). *Przeł Epidemiol* 1971; 25: 119-27.
5. Rywik S, Mikołajczyk W, Wagrowska H, Korewicki J, Szczypiorowski B, Liszewska-Pfejfer D. Badanie długofalowe ciśnienia i nadciśnienia tętniczego. Część II. Zmienność ciśnienia tętniczego oraz dynamiki nadciśnienia w zależności od stopnia uprzemysłowienia badanego regionu. *Kardiol Pol* 1979; 22: 393-404.
6. Rywik S, Wagrowska H, Mikołajczyk W i wsp. Badania długofalowe populacji Płocka i Sochaczewa dotyczące dynamiki ciśnienia i nadciśnienia tętniczego: Część III. Dynamika ciśnienia i nadciśnienia w powtarzanych trzykrotnie badaniach losowych próbek tych populacji. *Kardiol Pol* 1979; 22: 405-15.
7. Pająk A, Broda G, Irwing SH. Zagrożenie związane z nadciśnieniem tętniczym oraz dziesięcioletnie trendy skuteczności postępowania w nadciśnieniu tętniczym w zróżnicowanych geograficznie populacjach Polski. *Klinika* 1996; 3: 259-65.
8. Wagrowska H, Rywik S. Występowanie nadciśnienia tętniczego w populacji prawobrzeżnej Warszawy na podstawie badań Pol-MONICA. *Wiad Lek* 1990; 43: 47-55.
9. Program Pol-MONICA bis Warszawa. *Stan zdrowia ludności Warszawy w roku 2001*. Warszawa: Instytut Kardiologii; 2002.
10. Program Pol-MONICA bis, byłe woj. tarnobrzeskie. *Stan zdrowia ludności byłego województwa tarnobrzeskiego w roku 2001*. Warszawa: Instytut Kardiologii; 2002.
11. Krupa-Wojciechowska B, Zdrojewski T, Pieńkowski R. Znajomość własnego ciśnienia tętniczego krwi przez dorosłych Polaków. Wyniki reprezentatywnego sondażu: wrzesień 1997
12. Zdrojewski T, Wyrzykowski B, Szczec R i wsp. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press (supl.)* 2005; 2: 6-10.
13. Polakowska M, Piotrowski W, Włodarczyk P, Broda G, Rywik S. Program epidemiologiczny oceniający częstość nadciśnienia tętniczego w Polsce w populacji osób dorosłych - badanie PENT. Część I. Charakterystyka częstości i stopień kontroli nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2002; 3: 157-66.
14. Tykarski A, Posadzy-Mańczyńska A, Wyrzykowski B i wsp. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol Pol* 2005; 63: S614-S619.
15. Broda G, Rywik S, Kurjeta P. Ciśnienie tętnicze krwi. W: *Stan zdrowia populacji polskiej w wieku 20-74 lata w okresie 2003-2005*. Warszawa: Instytut Kardiologii; 2005.
16. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998 Jun 13; 351(9118): 1755-62.
17. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial *Lancet* 2004 Jun 19; 363(9426): 2049-51.
18. Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S, Kolloch RE, Benetos A, Mancina G, Coca A, Cooper-DeHoff RM, Handberg E, Gaxiola E, Sleight P, Conti CR, Hewkin AC, Tavazzi L; INVEST Investigators Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006 Feb 7; 47(3): 547-51. Epub 2006 Jan 18.
19. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A; FEVER Study Group The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005 Dec; 23(12): 2157-72.
20. Guerrero D, Rudd P, Bryant-Kosling C, et al. Antihypertensive medication-taking. Investigation of a Simple regimen. *Am J Hypertens* 1993; 6: 586-92.
21. Caro JJ, et al. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *Canadian Medical Association Journal* 1999; 160: 41-6.
22. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators 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 Sep 10-16; 366(9489): 895-906
23. Bakris GL. Maximizing cardiorenal benefit in the management of hypertension: achieve blood pressure goals. *J Clin Hypertens* 1999; 1: 141-7.
24. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of

- arteria hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53 GL.
25. Jasik M, Niebisz AB, Dembe K, Karnafel W. Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego a efekty metaboliczne u chorych na cukrzycę. *Kardiologia na co Dzień* 2007; 2 (1): 17-21.
 26. Osterberg L, et al. Minimizing the total number of daily doses has been found to be more important in promoting adherence than minimizing the total number of medications *N Engl J Med* 2005;353: 487-97.
 27. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999 Jul-Aug; 21(5-6): 973-85.
 28. Bakris GL, Bell DS, Fonseca V, Katholi R, McGill J, Phillips R, Raskin P, Wright JT Jr, Iyengar M, Holeslaw T, Anderson KM; GEMINI Investigators. The rationale and design of the Glycemic Effects in Diabetes Mellitus Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI) trial. *J Diabetes Complications* 2005 Mar-Apr; 19(2): 74-9.
 29. Krousel-Wood M, Hyre A, Muntner P, Morisky D. Methods to improve medication adherence in patients with hypertension: current status and future directions. *Curr Opin Cardiol* 2005 Jul; 20(4): 296-300.
 30. Ruilope LM. What's Hot in Hypertension and What's Not? CV SUMMIT 2008, ESC 2008 Congress Vienna 2008, presentation.
 31. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007 Aug; 120(8): 713-9.
 32. Jamerson KA, on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. American College of Cardiology Scientific Sessions; March 31, 2008; Chicago, IL.
 33. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. 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 Sep 10; 366(9489): 895-906. Web site: <http://www.ascotstudy.co.uk>
 34. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM i wsp.: 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: 2805-16.
 35. Messerli et al. Trandolapril + Verapamil SR Achieves JNC SBP Goals Across All Baseline SBP Levels (in press).
 36. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, Bacher P, Sowers J; STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006 Dec; 29(12): 2592-7.
 37. The DREAM Trials Investigators. Effect of ramipryl on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551-62.
 38. Bakris G, Molitch M, Zhou Q, Sarafidis P, Champion A, Bacher P, Sowers JR. Reversal of diuretic-associated impaired glucose tolerance and new-onset diabetes: results of the STAR-LET study. *J Cardiometaab Syndr* 2008 Winter; 3(1): 18-25.
 39. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M i wsp. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 28; 369: 1431-9.
 40. Allemann Y, Fraile B, Lambert M, Barbier M, Ferber P, Izzo JL Jr. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008 Mar; 10(3): 185-94.
 41. White WB, Calhoun DA, Samuel R, Taylor AA, Zappe DH, Purkayastha D. Improving Blood Pressure Control: Increase the Dose of Diuretic or Switch to a Fixed-Dose Angiotensin Receptor Blocker/Diuretic? The Valsartan Hydrochlorothiazide Diuretic for Initial Control and Titration to Achieve Optimal Therapeutic Effect (Val-DICTATE) Trial *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008 Jun; 10(6): 450-8.
 42. Widecka K. Terapia skojarzona nadciśnienia tętniczego – praktyczna i konieczna zarazem. *Przewodnik Lekarza* 2006; 10: 29-39.