

Leki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce

Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Andrzej Tykarski¹, Krystyna Widecka², Krzysztof Narkiewicz³, Beata Wożakowska-Kapłon⁴, Zbigniew Gaciong⁵, Stefan Grajek⁶, Tomasz Grodzicki⁷, Andrzej Januszewicz⁸, Jacek Wolf³, Aleksander Prejbisz⁹, Katarzyna Kostka-Jeziorni¹, Krzysztof J. Filipiak⁹

¹Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

²Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

³Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

⁴Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

⁵Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁶Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

⁷Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

⁸Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii, Warszawa

⁹Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Arterial Hypertens. 2017, vol. 21, no. 3, pages: 105–115

DOI: 10.5603/AH.2017.0014

Nadciśnienie tętnicze jest podstawowym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych: choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu, niewydolności serca i choroby niedokrwiennej tętnic kończyn dolnych, a także najistotniejszą epidemiologicznie przyczyną zgonów na świecie. Jednocześnie częstość występowania nadciśnienia tętniczego w Polsce stale rośnie — według badania NATPOL z 2002 roku — dotyczyła 29% populacji dorosłych Polaków [1], w powtórnym badaniu NATPOL 2011 wzrosła do 32% [2], a w badaniu WOBASZ II w 2014 roku wynosiła już 43% [3].

Duże badania kliniczne wskazują, że skuteczna kontrola ciśnienia tętniczego jest najistotniejszym warunkiem osiągnięcia podstawowego celu leczenia nadciśnienia tętniczego, czyli zmniejszenia śmiertelności i częstości incydentów sercowo-naczyniowych. Chociaż skuteczność kontroli ciśnienia tętniczego w Polsce zwiększyła się według programu NATPOL z 12% do 26% na przestrzeni lat 2002–2011 [2],

a według programu WOBASZ z 10% do 23% na przestrzeni lat 2005–2014 [3], to nadal jest niska, za co w głównej mierze odpowiada słaba świadomość obecności i konieczności leczenia nadciśnienia tętniczego. Według wspomnianych referencyjnych programów wśród leczonych pacjentów mniej niż 50% osiąga docelowe wartości ciśnienia tętniczego. Za podstawowe przyczyny małej skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego uznaje się słabe stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich w zakresie zmian stylu życia, ale także farmakoterapii (niski *compliance*), inercję terapeutyczną lekarzy, a w ostatnich latach brak istotnego postępu w zakresie nowych leków hipotensyjnych na świecie. Zanotowany, mimo tych okoliczności, postęp w skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce można z dużym prawdopodobieństwem wiązać z pojawieniem się do dyspozycji lekarzy złożonych leków hipotensyjnych (SPC, *single pill combination*), które poprawiają *compliance*, ograniczają inercję terapeutyczną i stanowią ekwiwalent

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski, Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: (061) 854-91-82, faks: (061) 854-90-86, e-mail: tykarski@o2.pl

postępu w zakresie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego.

Częstość stosowania leków złożonych w Polsce rosła systematycznie, osiągając w 2016 roku sumarycznie 12% wszystkich leków hipotensyjnych, co ciągle jest wartością niezadowalającą, o połowę mniejszą niż średnia stosowania w krajach Europy. Stąd starania Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) wyrażające się podkreśleniem roli kombinacji ustalonych dawek (FDC, *fixed dose combination*) w zaleceniach PTNT 2011 i 2015 [4, 5], a także cyklicznym publikowaniem stanowisk ekspertów PTNT na temat roli FDC, wydanych w 2009 i 2013 roku [6, 7].

Przyczyną wydania po czterech latach obecnego konsensusu ekspertów jest narastająca liczba dowodów potwierdzająca korzyści stosowania SPC w nadciśnieniu tętnicznym, także w skojarzeniu z dyslipidemią, rozszerzające się wskazania do ich zastosowania w algorytmie leczenia nadciśnienia tętniczego oraz pojawiające się w ostatnich latach, już po opublikowaniu stanowiska ekspertów PTNT w 2013 roku, nowe typy złożonych leków hipotensyjnych dostępne dla lekarzy w Polsce, w tym preparatów złożonych trójskładnikowych oraz SPC tzw. hybrydowych, zawierających nie tylko leki działające hipotensyjnie, ale także statyny lub kwas acetylosalicylowy. Obecne stanowisko ekspertów podsumowuje postęp wiedzy i możliwości praktycznych stosowania złożonych leków hipotensyjnych w naszym kraju.

Złożone leki hipotensyjne jako wyraz postępu w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego

Historię postępu w dziedzinie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego można podzielić na kilka etapów (tab. I). Po wynalezieniu w latach 40–50. XX wieku wielu leków o działaniu sympatykolytycznym, które cechowały się dużą częstością działań niepożądanych i stanowiły jedynie alternatywę dla sympatektomii w przypadkach nadciśnienia ciężkiego o złośliwym przebiegu, pierwszym nowoczesnym lekiem hipotensyjnym był diuretyk — chlorotiazyd — wprowadzony w 1957 roku. Dopiero po dziesięciu latach nastąpiła „złota dekada” farmakoterapii hipotensyjnej, kiedy to wynaleziono niemal wszystkie podstawowe obecnie grupy leków, a jej zwieńczeniem był kaptopril, pierwszy wprowadzony inhibitor konwertazy angiotensyny [inhibitor ACE (*angiotensin-converting enzyme*)] w 1977 roku. Kolejna istotna grupa leków to wprowadzone po kilkunastu latach sartany. Ostatnia

Tabela I. Historia rozwoju farmakoterapii nadciśnienia tętniczego

1937	Rezerpina	
1947	Hydralazyna	Leczenie chirurgiczne (sympatektomia)
1947	Leki blokujące zwoje	
1955	Guanetydyna	
1957	Diuretyki tiazydowe (chlorotiazyd)	
1967	Spironolakton	
1968	Metyldopa	
1973	Beta-adrenolityki (propranolol)	
Lata 70. XX w.	Agoniści receptorów alfa-2 (klonidyna)	
Lata 70. XX w.	Niedihydropirydynowi antagoniści wapnia (werapamil)	
1975	Alfa-adrenolityki (prazosyna)	
1975	Dihydropirydynowi antagoniści wapnia (nifedipina)	
1977	Inhibitory ACE (kaptopril)	
1990	Sartany (losartan)	
2000	Inhibitory reniny (aliskiren)	
po 2000	Nowoczesne złożone leki hipotensyjne	

grupa leków hipotensyjnych o realnym znaczeniu klinicznym to stosowane od 2000 roku inhibitory reniny, które nie stanowiły jednak postępu wobec najpopularniejszych grup leków blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) i w Polsce praktycznie nie są stosowane.

Przegląd literatury naukowej wskazuje, że w XXI wieku, mimo prób, nie udało się wprowadzić żadnej nowej grupy leków hipotensyjnych mogących poprawić skuteczność kontroli ciśnienia tętniczego (np. antagoniści receptora endoteliny, inhibitory obojętnej endopeptydazy). Prowadzone obecnie badania nad nowymi grupami leków (m.in. agoniści receptorów AT₂, inhibitory aminopeptydazy A i N, inhibitory proreniny, agoniści receptora peptydu natriuretycznego, inhibitory dopaminy, inhibitory jelitowego wymiennika jonowego Na⁺/H⁺, donory grup –SH powodujące otwieranie kanałów potasowych w mięśniówce gładkiej naczyń, bezpośrednie stymulatory cGMP), choć niektóre z nich obiecujące, nie dają realnych podstaw do oczekiwania istotnego postępu klinicznego w zakresie farmakoterapii hipotensyjnej.

Konkludując, wydaje się, że czeka nas długa przerwa we wprowadzaniu nowych grup leków hipotensyjnych, ponieważ rozwój wielu leków jest w I/II fazie badań, bez gwarancji podjęcia dużego badania klinicznego odpowiadającego kryteriom EBM (*evidence-based medicine*; badanie wielośrodkowe, prospektywne, porównawcze, randomizowane, prowadzone metodą podwójnego zaślepienia, na

odpowiednio dużej populacji, z oceną zarówno skuteczności hipotensyjnej, jak i wpływu na zachorowalność/śmiertelność w zakresie ocenianej jednostki chorobowej), część z nich znalazła inne, silniejsze wskazania (niewydolność serca, nadciśnienie płucne, cukrzyca). Przykładowo nowy lek hybrydowy, wpływający zarówno na RAA, jak i na enzymy rozkładające peptydy natriuretyczne (walsartan/sakubitryl), jest zarejestrowany jako lek w terapii niewydolności serca, mimo wyraźnego działania hipotensyjnego.

Jedyny zauważalny postęp w zakresie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego w ostatnim piętnastolecu, mogący wyjaśniać pewien wzrost skuteczności kontroli ciśnienia u pacjentów, to szersze wprowadzenie złożonych leków hipotensyjnych. Warto przypomnieć, że SPC w hipertensjologii mają długą historię; stosowane w latach 60. XX wieku preparaty oparte były na lekach dziś już niestosowanych (np. rezerpina + binazina, rezerpina + dihydralazyna). Stąd — po okresie relatywnie małego zainteresowania SPC — wprowadzenie na początku XXI wieku nowoczesnych preparatów SPC, ugruntowanie i rozszerzenie wskazań do leczenia skojarzonego w zaleceniach towarzystw naukowych, rosnąca liczba typów połączeń i badania wskazujące na zalety SPC, sprawiły, że stosowanie tej formy preparatów zyskuje coraz większą popularność wśród lekarzy. W Polsce w ciągu dwóch lat częstość stosowania leków złożonych wzrosła o 50%, osiągając w 2016 roku sumarycznie 12% wszystkich leków hipotensyjnych. W tym względzie można prognozować dalszy postęp, ponieważ wartość ta jest o połowę niższa niż średnia stosowania w krajach europejskich.

Zalety stosowania złożonych leków hipotensyjnych

Bilans korzyści i wad stosowania SPC w terapii hipotensyjnej, który zaprezentowaliśmy w stanowisku ekspertów z 2009 roku, jest nadal aktualny w zakresie zalet, których udokumentowanie po ośmiu latach jest mocniejsze, natomiast wady straciły w dużej mierze na znaczeniu (tab. II).

Postulowana wtedy mniejsza elastyczność dawkowania wynikała z faktu, że wiele preparatów SPC miało jedną postać. Złożone leki hipotensyjne (SPC) jeszcze niedawno zwane były FDC; ten drugi skrót sugerować mógł ściśle określone i niezmiennie dawki składników wchodzących w skład leku złożonego, co przy obecnym wachlarzu różnych potencji tych samych SPC jest informacją nieprawdziwą. Obecnie większość SPC ma od trzech (SPC dwuskładnikowe) do sześciu (SPC trójskładnikowe) postaci, co pozwala

na swobodną modyfikację leczenia, szczególnie przy obowiązującym obecnie założeniu, że zwiększanie dawki leku w razie niedostatecznej kontroli ciśnienia ma miejsce po 2–4 tygodniach. Potencjalne trudności w określeniu źródła działań niepożądanych ograniczają się jedynie do ewentualnych odczynów alergicznych, ponieważ typowe objawy niepożądane leków hipotensyjnych z podstawowych grup różnią się od siebie i są łatwo identyfikowalne.

Część korzyści stosowania SPC (mniejsze dawki poszczególnych preparatów, a co za tym idzie lepsza tolerancja, szybsze uzyskanie kontroli ciśnienia) wynika z zalet leczenia skojarzonego. Należy przypomnieć, że metaanaliza Walda i wsp. wyników 42 kontrolowanych badań przeprowadzonych u 11 000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazała, że dodatkowy efekt hipotensyjny wynikający z połączenia leków z dwóch różnych grup jest prawie 5-krotnie większy niż podwojenie dawki pojedynczego leku [8]. Ta obserwacja sprzed ośmiu lat nabiera szczególnego znaczenia w kontekście analizy wyników badania VALUE, wskazujących, że istotnie większą redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego uzyskuje się u tych pacjentów, u których osiągnięto kontrolę ciśnienia tętniczego w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia [9]. Zalety leczenia skojarzonego i SPC w zakresie skuteczności leczenia można obecnie znacznie lepiej wykorzystać ze względu na znaczne rozszerzenie wskazań do stosowania tych form leczenia w zaleceniach PTNT od 2011 roku i zaleceniach *European Society of Hypertension* (ESH) od 2013 roku [4, 5, 10].

Kolejne korzyści, związane już bezpośrednio z formą SPC, a więc mniejsza liczba tabletek i wygoda dawkowania, przekładają się na najistotniejszą ich zaletę, a więc poprawę szeroko pojętej współpracy pacjenta z lekarzem (*adherence*), zarówno mierzoną stopniem stosowania się do zaleceń (*compliance*), jak i wytrwałością terapeutyczną (*persistance*). W tym względzie nadal najbardziej referencyjna jest metaanaliza Gupty i wsp. [11], obejmująca 15

Tabela II. Zalety i wady gotowych połączeń leków hipotensyjnych

Korzyści	Wady
Mniejsza liczba tabletek	Mniejsza „elastyczność” dawkowania
Mniejsze dawki poszczególnych preparatów	Trudności w określeniu źródła działań niepożądanych
Lepsza tolerancja	
Wygoda	
Poprawa współpracy z pacjentem	
Niższe koszty	
Szybsze uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego	

badan i ponad 32 000 pacjentów, która wykazała, że w grupie osób przyjmujących SPC, w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących leki w osobnych tabletkach, stwierdzono lepsze przestrzeganie stosowania zaleceń lekowych [OR (iloraz szans; *odds ratio*) 1,21; 95% CI (przedział ufności; *confidence interval*) 1,03–1,43] oraz silną tendencję do większej wytrwałości w kontynuowaniu leczenia (OR 1,54; CI 0,95–2,49), co przełożyło się na większe obniżenie ciśnienia tętniczego (4,1/3,1 mm Hg) i tendencję do częstszej normalizacji ciśnienia tętniczego (OR 1,30; CI 0,98–1,71). Wiele wcześniejszych i późniejszych przeglądów systematycznych, metaanaliz i retrospektywnych analiz kohortowych, chociaż nie wszystkie, potwierdza korzyści stosowania SPC w leczeniu nadciśnienia w odniesieniu do poprawy stosowania się pacjentów do zaleceń farmakoterapii [12–14]. Włoskie badanie kohortowe Corrao i wsp. [15], do którego włączono 209 650 pacjentów, wykazało, że rozpoczęcie leczenia od SPC, w porównaniu z monoterapią i terapią stopniowaną, spowodowało istotnie większą redukcję ryzyka incydentów sercowych (11%), wieńcowych (8%) i naczyniowo-mózgowych (12%). Według wyników badania ACCOMPLISH zmiana dotychczasowej terapii lekami stosowanymi osobno na SPC z udziałem inhibitora ACE przełożyła się na dwukrotny wzrost skuteczności kontroli ciśnienia z około 40% do około 80%, niezależnie od typu stosowanego leku złożonego [16].

Należy przypuszczać, że stosowanie SPC może również przyczynić się do zmniejszenia drugiej poważnej przyczyny niskiej skuteczności leczenia hipotensyjnego, czyli inercji terapeutycznej lekarzy, zmniejszając obawy związane ze stosowaniem kilku leków hipotensyjnych jednocześnie.

Wskazania do zastosowania złożonych leków hipotensyjnych i ich pozycja w zaleceniach ESH i PTNT

Pozycja złożonych leków hipotensyjnych w zaleceniach towarzystw jest w dużej mierze pochodną rozszerzających się w tych zaleceniach wskazań do stosowania politerapii. Podstawowe przesłanki przemawiające za stosowaniem skojarzonego leczenia hipotensyjnego zostały sformułowane w zaleceniach ESH/ESC 2007 i obejmują zbyt małą liczbę chorych osiągających wartości docelowe ciśnienia za pomocą monoterapii, z możliwością zmiany w takiej sytuacji na terapię skojarzoną i preferowanie połączenia dwóch leków jako terapii pierwszego rzutu w nadciśnieniu 2. i 3. stopnia i/lub u pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym [17]. W obu

przypadkach zalecenia ESH 2007 zakładały możliwość zastosowania SPC. Kolejne zalecenia ESH 2013 [10] wzmocniły ten trend, uwzględniając możliwość szybkiej zmiany leczenia na skojarzone w 1. stopniu nadciśnienia w algorytmie leczenia i wpisując do rekomendacji rozważenie rozpoczęcia terapii od kombinacji dwóch leków w nadciśnieniu 2. stopnia oraz możliwość preferowania w terapii skojarzonej stosowania SPC, nadając jednak obu tym rekomendacjom relatywnie niską klasę zaleceń IIb, ze względu na poziom dowodów naukowych B, wynikający z jedyne-go w opinii ekspertów ESH, kanadyjskiego badania STITCH. Warto przypomnieć, że w badaniu tym leczenie oparte na gotowym połączeniu zapewniało lepszą kontrolę ciśnienia i szybsze osiągnięcie wartości docelowych niż algorytm postępowania rozpoczynający się od monoterapii (65% vs 53% przy średnim spadku ciśnienia 23/10 vs 18/8 mm Hg) [18].

W opinii autorów rekomendacje do stosowania SPC w zaleceniach ESH są zbyt zachowawcze. Nie uwzględniono jako dowodu badania STRATHE [19], w którym rozpoczęcie terapii od SPC okazało się skuteczniejsze w porównaniu z terapią stopniowaną (od monoterapii do terapii skojarzonej) lub terapią sekwencyjną (zmiana leku nieskutecznego na inny). Ponadto warto zdać sobie sprawę, że największa przewaga leków złożonych nad klasyczną terapią skojarzoną osobnymi lekami, czyli poprawa stosowania się do zaleceń lekarskich mogąca przełożyć się na wzrost skuteczności leczenia, z natury rzeczy nie poddaje się ocenie w rzetelnie wykonywanych klasycznych badaniach EBM, które zakładają kontrolę stosowania się pacjentów do zaleceń, a tym samym sztucznie ją podnoszą. Wady tej paradoksalnie są pozbawione mniej cenione badania retrospektywne.

Wydaje się, że silną rekomendację preferowania SPC w przypadkach stosowania leczenia skojarzonego należy przyjąć na zasadzie zdroworozsądkowej. Skoro leki złożone zapewniają lepszy *compliance* pacjentów, to musi się to przekładać na lepszą skuteczność hipotensyjną, tak jak obecnie niską skuteczność kontroli ciśnienia w badaniach typu NATPOL tłumaczy się słabą współpracą pacjenta z lekarzem, choć nie mamy na to bezpośrednich dowodów.

W tym kierunku idzie pozycjonowanie stosowania SPC w zaleceniach PTNT, w których w aktualnej wersji z 2015 roku czytamy: „W leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, stanowiące stałe połączenie dwóch leków, co pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia (badania STITCH i ACCOMPLISH), uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych (metaanalizy)” [5]. Już w dokumencie z 2011 roku [4]

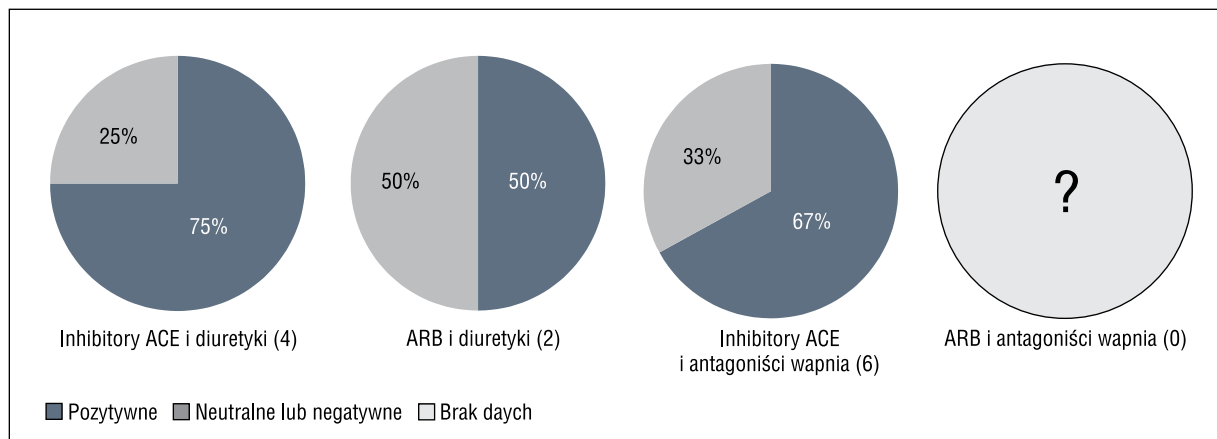
uwzględniono możliwość szybkiej zmiany leczenia na skojarzone w 1. stopniu nadciśnienia w algorytmie leczenia, a w zaleceniach PTNT 2015 nadano tej metodzie intensyfikacji leczenia status preferowanej. Ponadto w algorytmie leczenia hipotensyjnego wskazano, że w każdym przypadku stosowania terapii skojarzonej należy preferować SPC. Nowością wynikającą w tym czasie z prowadzonych, lecz jeszcze nieukończonych badań klinicznych, było przewidywanie w zaleceniach PTNT 2015, że „w przyszłości leczenie skojarzone lekami w dawkach mniejszych niż standardowe dostępnych w leku złożonym dwu- i trójskładnikowym może okazać się alternatywą w rozpoczęciu leczenia u chorych z nadciśnieniem tętniczym odpowiednio 1. i 2./3. stopnia”. Obecnie takie nowe wskazanie rozpoczęcia leczenia w nadciśnieniu tętniczym 1. stopnia od leku złożonego w dawkach substandardowych stało się faktem, obok połączenia perindoprilu z indapamidem, dla połączenia perindoprilu z amlodipiną (3,5 mg/2,5 mg) po opublikowaniu dwóch badań klinicznych dokumentujących przewagę takiego leczenia SPC nad monoterapią perindoprilem lub amlodipiną w dawkach typowych [20] i nad terapią stopniowaną (sartan–sartan/amlodipina) w zakresie szybkości uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego i odsetka chorych dobrze kontrolowanych [21]. To nowe wskazanie zostanie zapewne uwzględnione w kolejnych zaleceniach PTNT 2018, ale już teraz można je rekomendować.

Analiza wykładów ekspertów ESH (Volpe, Williams) podczas tegorocznego zjazdu ESH 2017 w Mediolanie pozwala przypuszczać [22], że kolejna edycja zaleceń ESH 2018 może wprowadzić duże zmiany w algorytmie terapii hipotensyjnej, wskazując na konieczność rozpoczęcia leczenia od terapii skojarzonej, a tym samym od SPC u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Podstawowe SPC i indywidualizacja ich zastosowania

Obecnie w Polsce jest dostępnych, nie licząc połączeń leków moczopędnych o różnym punkcie działania w nefronie i połączeń „hybrydowych”, które zostaną omówione osobno, osiem typów SPC dwulekowych oraz dwa typy SPC trójlekowych. Liczby te podwoiły się w ciągu ostatnich sześciu lat, co stanowi kolejny dowód intensywnego rozwoju tej koncepcji leczenia nadciśnienia tętniczego. Rodzaje leków złożonych wprowadzane przez firmy farmaceutyczne nie są przypadkowe i niemal idealnie odzwierciedlają zasady łączenia leków hipotensyjnych. Wszystkie dostępne typy SPC z wyjątkiem połączenia diuretyk tiazydowy + beta-adrenolityk stanowią połączenia leków uznawane według zaleceń PTNT 2015 za optymalne ze względu na uzupełniające się mechanizmy działania, udowodnioną redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego (jako terapia skojarzona lub SPC) lub jednoznaczną preferencję obu składowych w określonych grupach pacjentów.

Spośród nich do podstawowych połączeń dwulekowych wykorzystywanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego należy zaliczyć inhibitor ACE + antagonistę wapnia, inhibitor ACE + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, sartan + diuretyk tiazydowy i sartan + antagonistę wapnia, za czym przemawia kilka argumentów. Polscy lekarze największe doświadczenie mają w stosowaniu tych czterech połączeń, ponieważ wszystkie są dostępne już od ponad 10 lat, spełniają warunek obecności leku blokującego RAA w połączeniu, w przypadku trzech z nich (ryc. 1) przeprowadzono największą liczbę badań dokumentujących, że w skojarzeniu redukują ryzyko sercowo-naczyniowe i stanowią naturalny kierunek rozpoczęcia i/lub intensyfikacji leczenia w nadciśnieniu



Rycina 1. Odsetek pozytywnych wyników badań ocenianych „twarde” punkty końcowe dla różnych podstawowych kombinacji leków hipotensyjnych

tętnicznym niepowikłanym. Warto zauważyć, że wszystkie mieszczą się w skojarzeniu trójlekowym: lek blokujący RAA + antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, które uznawane jest za obowiązujące przy intensywnej terapii nadciśnienia tętniczego niepowikłanego.

W obrębie tych czterech połączeń można zarysować pewne preferencje ich stosowania w zależności od globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta i jego statusu metabolicznego. Opierają się one na obecnym w zaleceniach PTNT 2015 spostrzeżeniu, że inhibitory ACE, ze względu na dodatkowy mechanizm bradykininowy, najefektywniej spośród leków blokujących układ RAA redukują ryzyko sercowo-naczyniowe, co wynika z metaanaliz przeprowadzonych w ostatnich latach [23–25], a diuretyki tiazydopodobne, ze względu na dodatkowy mechanizm wazodylatacyjny, w mniejszym stopniu powodują zaburzenia metaboliczne, skuteczniej obniżają ciśnienie tętnicze i opóźniają uszkodzenia narządowe oraz mają silne dowody EBM na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego w skojarzeniu z inhibitorami ACE. Ponadto odsetek dużych badań klinicznych zakończonych sukcesem różni się w odniesieniu do tych czterech połączeń [10].

Połączenie inhibitor ACE + antagonistą wapnia należy uznać za optymalne u pacjentów z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Niewątpliwie pozycja tego połączenia wynika z badania **ACCOMPLISH**, w którym takie SPC okazało się skuteczniejsze w zakresie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego od SPC typu inhibitor ACE + diuretyk tiazydowy [16]. Ponadto wiele badań klinicznych wykazało działanie narządoprotekcyjne takiego skojarzenia. Obecnie w Polsce dostępne są cztery tego typu połączenia: perindopril + amlodipina, ramipril + amlodipina, lisinopril + amlodipina i stosunkowo najnowsze, enalapril + lerkandipina. Najsilniejsze dowody kliniczne w zakresie redukcji „twardych” punktów końcowych ma połączenie perindopril + amlodipina ze względu na badanie **ASCOT**, pierwsze duże badanie kliniczne typu *head to head* (bezpośrednie porównanie dwóch leków) w nadciśnieniu tętniczym niepowikłanym, w którym doszło do istotnego zmniejszenia śmiertelności sercowo-naczyniowej pod wpływem leczenia amlodipina + perindopril w porównaniu z połączeniem beta-adrenolityk + diuretyk tiazydowy [26]. Ponadto towarzyszące badaniu ASCOT badanie **CAFE** wykazało efektywniejszą redukcję ciśnienia centralnego. Co więcej, połączenie perindopril + amlodipina w dawkach substandardowych jako nieliczne, obok połączenia perindoprilu z indapamidem w najmniejszych dawkach, ma opisane wcześniej wskazanie rozpoczęcia leczenia od nadciśnienia 1. stopnia [27].

Wskazane połączenia, przy silnym EBM dla składowych, mają badania dokumentujące skuteczność hipotensyjną i narządoprotekcyjną tych skojarzeń: perindopril + amlodipina (**STRONG**) [28], ramipril + amlodipina (**ATAR**) [29], lisinopril + amlodipina (**ALFESS, HAMLET**) [30, 31], enalapril + lerkandipina (**FELT**) [32].

Co interesujące ze względów praktycznych, cztery wymienione skojarzenia inhibitor ACE + antagonistą wapnia można różnicować ze względu na zasady chronoterapii nadciśnienia tętniczego. Dwa inhibitory ACE, perindopril i lisinopril, cechuje całodobowy efekt hipotensyjny, podobnie jak amlodipinę, a więc w skojarzeniu zapewniają 24-godzinną kontrolę ciśnienia przy podaniu porannym u pacjentów typu *dipper*. Ramipril i enalapril natomiast działają krócej, a co za tym idzie, nawet w skojarzeniu z długodziałającym antagonistą wapnia, dawkowane wieczorem, mogą być przydatne u pacjentów typu *non-dipper*.

SPC zawierające inhibitor ACE + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny wykorzystywane są w celu wzmocnienia efektu hipotensyjnego inhibitora ACE poprzez wywołanie hipowolemii i zwiększenie aktywności reninowej osocza przez diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, raczej u pacjentów wyższego ryzyka sercowo-naczyniowego. Praktycznie wszystkie dostępne inhibitory ACE mają dostępne połączenie z diuretykiem tiazydowym — hydrochlorotiazylem (HCTZ). Jedynym obecnie dostępnym połączeniem inhibitora ACE z preferowanym diuretykiem tiazydopodobnym jest SPC zawierające perindopril + indapamid wyróżnione w wytycznych PTNT 2015 ze względu na trzy duże badania kliniczne (**ADVANCE, HYVET, PROGRESS**) dokumentujące korzyści tego połączenia u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą, w wieku bardzo podeszłym i u pacjentów z przebytym udarem mózgu [33–35]. To szczególne wskazania zarezerwowane dla tego połączenia.

Najczęściej wykorzystywane w Polsce skojarzenie sartan + diuretyk tiazydowy ma podobny synergistyczny efekt hipotensyjny, ale powinno być wykorzystywane raczej u pacjentów z umiarkowanym i niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym. To skojarzenie cechuje bardzo dobra tolerancja i ma ono duże badania kliniczne EBM potwierdzające efekt redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z przestaniem lewej komory serca (**LIFE**) [36] i pacjentów z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym (**VALUE**) [37]. Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, praktycznie wszystkie dostępne sartany mają SPC z hydrochlorotiazylem, ale dwa z nich (walsartan + HCTZ i telmisartan + HCTZ) są, ze względu na popularność tych sartanów, szczególnie przydatne. Niestety, w Polsce jeszcze nie są dostępne

połączenia sartanów z preferowanym diuretykiem tiazydopodobnym, choć w niektórych krajach preparaty takie już są dostępne (połączenia sartanów z chlortalidonem).

Ostatnie z podstawowych SPC, to jest sartan + antagonistą wapnia, ze względu na brak dużych badań EBM jest rzadziej wykorzystywane. Warto jednak pamiętać o tym typie SPC, zwłaszcza o połączeniach walsartanu z amlodipiną (**EX-FAST**) [38] i telmisartanu z amlodipiną (**TEAMSTA**) [39], ze względu na bardzo dobrą tolerancję, korzystny profil metaboliczny i udokumentowany efekt hipotensyjny, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi. Połączenia te zawierają składowe o udowodnionej wcześniej skuteczności w dużych badaniach klinicznych dotyczących pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym czy chorobą wieńcową. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem gotowego połączenia telmisartanu z amlodipiną docelową wartość ciśnienia tętniczego udało się uzyskać u 80% pacjentów z nadciśnieniem 1. lub 2. stopnia i 50% chorych z nadciśnieniem 3. stopnia, przy rzadkim występowaniu działań niepożądanych.

Kolejnym wyrazem postępu w leczeniu hipotensyjnym preparatami złożonymi jest pojawienie się w Polsce SPC trójlekowych, co stwarza możliwość intensyfikacji leczenia jedną tabletką również pacjentów z wyższymi wyjściowo wartościami ciśnienia tętniczego, w tym nadciśnieniem tętniczym 3. stopnia. Oba rodzaje tych skojarzeń: inhibitor ACE + dihydropirydynowy antagonistą wapnia + diuretyk tiazydopodobny (jedyne dostępne to perindopril + indapamid + amlodipina) i starsze, sartan + dihydropirydynowy antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy (jedyne dostępne to walsartan + hydrochlorotiazyd + amlodipina) spełniają kryterium optymalnej kombinacji w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym. Należy zaznaczyć, że jedynie dla preparatu trójlekowego perindopril + indapamid + amlodipina dostępne są analizy badań randomizowanych wskazujące na korzyści w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego (**ADVANCE**) [40] i zwiększonego efektu hipotensyjnego (**PIANIST**) [41]. To połączenie ma unikalny profil farmakokinetyczny wynikający z różnego szczytu stężenia składowych, co zapewnia stabilny dobowy efekt hipotensyjny, bez nagłego spadku ciśnienia w pierwszych godzinach, mimo działania trzech leków.

Nowe SPC szczególnego zastosowania

Stopniowo zdobywana popularność leków złożonych sprawiła, że w latach 2012–2017 pojawiły się w Polsce

kolejne rodzaje SPC spełniające kryteria optymalnych połączeń leków hipotensyjnych. Dwa z nich zapewniły możliwość zastosowania SPC u pacjentów, u których nie ma potrzeby lub wręcz nie należy stosować leków blokujących układ RAA.

Połączenie beta-adrenolityk + antagonistą wapnia (jedyne dostępne to bisoprolol + amlodipina) znajduje szczególne zastosowanie w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym u młodszych pacjentów wymagających terapii skojarzonej, szczególnie u kobiet w wieku rozrodczym. Zaletą tego SPC, obok skuteczności hipotensyjnej (**BETAMLO**) [42], jest dobra tolerancja wynikająca z przeciwstawnego działania chronotropowego obu składowych, z tendencją do zwolnienia czynności serca [43]. Ta ostatnia cecha sprawia, że SPC bisoprolol + amlodipina można też wykorzystać u pacjentów z powikłaniami sercowymi i tendencją do tachykardii, zasadniczo w skojarzeniu z inhibitorem ACE, ponieważ SPC trójskładnikowe inhibitor ACE + dihydropirydynowy antagonistą wapnia + beta-adrenolityk nie jest jak dotąd dostępne.

Kolejne optymalne połączenie diuretyk tiazydopodobny + antagonistą wapnia (jedyne dostępne to indapamid + amlodipina) wypełnia lukę możliwości zastosowania SPC w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym u pacjentów w wieku podeszłym wymagających terapii skojarzonej, ze względu na to, że obie składowe są uznawane w zaleceniach ESH i PTNT jako leki preferowane. Skuteczność hipotensyjna takiego połączenia została wykazana w badaniu **EFFICIENT** [44], a w razie konieczności intensyfikacji leczenia dobrym rozwiązaniem może być przedstawienie na dostępne SPC trójskładnikowe, to jest perindopril + indapamid + amlodipina.

SPC beta-adrenolityk + diuretyk tiazydowy (jedyne dostępne to nebiwolol + hydrochlorotiazyd) nie jest raczej polecane do rozpoczynania leczenia hipotensyjnego, ale jako element terapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca. Warto jednak odnotować, że obecność w dostępnym w Polsce połączeniu tego typu nebiwololu–beta-adrenolityku wazodylatacyjnego, o korzystniejszym działaniu metabolicznym, osłabia tradycyjne zarzuty związane z możliwościami niekorzystnych następstw wieloletniego stosowania połączenia beta-adrenolityk + diuretyk tiazydowy w zakresie gospodarki węglowodanowej czy lipidowej.

Najnowsze połączenie beta-adrenolityk + inhibitor ACE (jedyne dostępne to bisoprolol + perindopril) dedykowane jest pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powikłanym chorobą wieńcową, ponieważ u takich pacjentów, niezależnie od przebytego zawału serca, terapia hipotensyjna powinna być oparta

— według wytycznych PTNT 2015 — na takim właśnie skojarzeniu. Subanaliza badania **EUROPA** [45] wykazała, że pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca, stosujących perindopril z beta-adrenolitykiem, cechowało niższe ryzyko zawału serca osobno i łącznie ze zgonami z przyczyn sercowo-naczyniowych, w porównaniu z pacjentami stosującymi jedynie beta-adrenolityk. Warto odnotować, że SPC zawierające bisoprolol z perindoprilem jest jednocześnie jedynym SPC zarejestrowanym równolegle w trzech największych populacyjnie wskazaniach terapeutycznych: nadciśnieniu tętniczym, chorobie wieńcowej, niewydolności serca.

Badanie **Pol-Fokus** [46] wykazało, że polscy lekarze w terapii dwulekowej najczęściej wykorzystują skojarzenie beta-adrenolityku z inhibitorem ACE. W praktyce zatem preparat ten może być przydatny u pacjentów młodszych z nadciśnieniem niepowikłanym hiperkinetycznym (składowa — bisoprolol), jak i z już obecnymi wykładnikami uszkodzeń narządowych, na przykład przerostem lewej komory serca (składowa — perindopril).

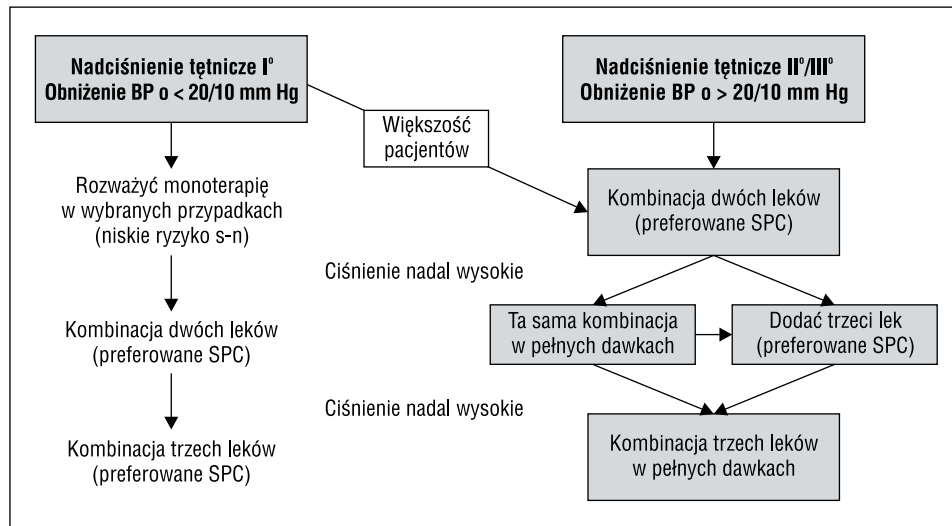
SPC „hybrydowe” zawierające leki hipotensyjne i inne leki istotne w prewencji sercowo-naczyniowej

Interesującą alternatywę stanowią SPC zawierające — obok leków hipotensyjnych — także inne leki istotne w prewencji sercowo-naczyniowej, to jest statyny i kwas acetylosalicylowy. Ten kierunek rozwoju farmakoterapii nadciśnienia tętniczego zbliża się do koncepcji *polypill*, jednak różni się tym, że zakłada kontrolę dawkowania leków na podstawie pomiarów ciśnienia tętniczego i osoczowego stężenia cholesterolu u indywidualnych pacjentów, podczas gdy idea *polypill* jest skierowana do społeczeństw o gorszej organizacji służby zdrowia i zakłada poprawę ryzyka sercowo-naczyniowego na poziomie populacyjnym poprzez powszechne stosowanie *polypill* leków prewencyjnych w niskich dawkach przez wszystkie osoby powyżej pewnego globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego (np. określonego na podstawie wieku), bez dalszej szczegółowej kontroli i modyfikacji dawkowania.

Połączenia leków hipotensyjnych ze statynami mają na celu jednoczesną poprawę dwóch najistotniejszych, modyfikowalnych farmakologicznie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, to jest nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii. Obydwa w sposób addycyjny podwyższają globalne ryzyko sercowo-naczyniowe, a liczbę zagrożonych jednocześnie nadciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią

można oszacować w Polsce na kilka milionów osób. Pierwszym tego typu SPC, dostępnym w Polsce od wielu lat, jest skojarzenie atorwastatyna + amlodipina. Charakteryzuje się jednak w tym połączeniu — w Polsce — zbyt małymi dawkami atorwastatyny (10 mg lub 20 mg). Stosunkowo mała popularność tego połączenia wynikała również z faktu, że statyna w prewencji pierwotnej była wskazana jedynie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a właśnie pacjenci z niższym ryzykiem leczeni są amlodipiną w monoterapii. Wprowadzone niedawno skojarzenie rosuwastatyna + amlodipina ma większe szanse powodzenia, ponieważ z wyników badania **JUPITER** [47] wiemy, że statynę warto wprowadzać u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niższym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ponadto przyzwyczajenia lekarzy dotyczące wieczornego stosowania statyn stopniowo zmieniają się w odniesieniu do nowoczesnych statyn, atorwastatyny i rosuwastatyny, których skuteczność w obniżaniu stężenia cholesterolu frakcji LDL jest ekwiwalentna niezależnie od pory podawania. Parametrem decydującym powinno być stosowanie się pacjentów do zaleceń, co ułatwia SPC. Co więcej, nowe zalecenia hipolipemizujące i dalsze obniżanie celu leczenia cholesterolu frakcji LDL powodować będzie w praktyce preferowanie silniejszej rosuwastatyny (w dawkach 20 mg i większych) lub atorwastatyny w większych dawkach (40 mg lub 80 mg).

Bardzo ciekawym SPC „hybrydowym”, które pojawiło się w Polsce na początku 2017 roku, jest połączenie trójskładnikowe statyna + inhibitor ACE + antagonistą wapnia (jedynie dostępne to atorwastatyna + perindopril + amlodipina), które cechują silne dowody na korzyści kliniczne, oparte na ramieniu lipidowym badania **ASCOT** [48], w którym atorwastatyna zmniejszała ryzyko zawału serca trzykrotnie częściej u pacjentów stosujących jednocześnie amlodipinę i perindopril niż atenolol i bendroflumetiazyd, przy porównywalnej kontroli ciśnienia tętniczego i cholesterolu frakcji LDL, co może sugerować synergistyczne działanie atorwastatyny, perindoprilu i amlodipiny. Podobnie śmiertelność sercowo-naczyniowa uległa istotnej redukcji względnej (33% *vs* 2%) pod wpływem atorwastatyny, tylko u pacjentów stosujących amlodipinę + perindopril. W porównaniu z poprzednimi, to FDC spełnia kryteria leku złożonego hipotensyjnego, a więc może być zastosowane jako jedna tabletkę u pacjentów od 2. stopnia nadciśnienia tętniczego z umiarkowanym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie z towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi i/lub cukrzycą. Preparaty trójskładnikowe podobnej konstrukcji, zawierające antagonistę wapnia, inhibitor



Rycina 2. Proponowany nowy algorytm terapii hipertensyjnej

ACE lub sartan oraz atorwastatynę lub rosuwastatynę, zostaną wprowadzone na polski rynek farmaceutyczny już niedługo.

Najnowszym interesującym SPC „hybrydowym” jest połączenie statyna + sartan (jedyne dostępne to rosuwastatyna + walsartan), które może być z powodzeniem stosowane w nadciśnieniu 1. stopnia z hipercholesterolemią, a szczególnie z towarzyszącym zespołem metabolicznym, ze względu na składową, jaką jest walsartan (**NAVIGATOR**) [49]. Łączne stosowanie sartanów i statyn ma również korzystny wpływ na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (o ok. 40%) u pacjentów z wielochorobowością [50]. Badanie oceniające wpływ terapii SPC rosuwastatyna + walsartan w porównaniu z monoterapią na skuteczność obniżania ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu frakcji LDL wykazało, że stosowanie tego połączenia wiąże się z lepszą kontrolą obu czynników ryzyka, co można tłumaczyć lepszym przestrzeganiem zaleceń lekarskich (o 34%) i większą wytrwałością terapeutyczną.

Inną propozycją SPC „hybrydowego” jest połączenie beta-adrenolityk + kwas acetylosalicylowy (jedyne dostępne to bisoprolol + ASA) dla pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub niewydolnością serca, niezależnie od obecności nadciśnienia tętniczego, dla którego uzasadnieniem miały być dane wskazujące, że u pacjentów po zawale serca pacjenci najczęściej odstawiają samowolnie ASA, natomiast najdłużej utrzymują się przyjmując beta-adrenolityk. Jak dotąd to SPC nie rozpowszechniło się ze względu na przyzwyczajenia lekarzy dotyczące wieczornego stosowania ASA. Podyktowane jest ono przekonaniem, że ASA efektywniej hamuje aktywację płytek przy podaniu wieczornym.

Przyszłość rozwoju leczenia hipertensyjnego za pomocą SPC

W opinii autorów stosowanie SPC w leczeniu hipertensyjnym w Polsce będzie rosło, co może przyczynić się do dalszej poprawy kontroli ciśnienia w naszym kraju. Obecnie do dyspozycji lekarzy są dostępne prawie wszystkie przydatne dwuskładnikowe SPC leków hipertensyjnych. Można jeszcze oczekiwać połączenia sartanu z beta-adrenolitykiem dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowymi, którzy nie tolerują inhibitora ACE, a w zakresie SPC „hybrydowych” inhibitor ACE + statyna. W zakresie połączeń trójlekowych przydatne będzie połączenie inhibitor ACE + beta-adrenolityk + antagonistę wapnia dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca wymagających intensyfikacji leczenia i połączenie inhibitor ACE + beta-adrenolityk + statyna, które umożliwi leczenie jedną tabletką większości tych pacjentów.

By te korzystne tendencje nabrały tempa, konieczne jest jednak spełnienie dwóch warunków po stronie środowisk ekspertów tworzących zalecenia leczenia nadciśnienia tętniczego i po stronie przedstawicieli organizacji zatwierdzających wskazania rejestracyjne, między innymi dla SPC.

Pierwszy z tych warunków to zmiana filozofii algorytmu leczenia hipertensyjnego zakładająca rozpoczęcie terapii od leczenia skojarzonego, z preferencją dla SPC dla większości pacjentów i identyfikacją pacjentów, którzy mają szansę na monoterapię (1. stopień nadciśnienia z niskim globalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym), a nie odwrotnie. Jak wspomnieliśmy wyżej, analiza wykładów ekspertów ESH (Volpe, Williams) podczas

tegorocznego zjazdu ESH 2017 w Mediolanie pozwala przypuszczać, że takie zmiany są rozważane [22] i w tym kierunku pójdą zapewne również nowe zalecenia PTNT (ryc. 2).

Spełnienie drugiego warunku jest trudniejsze, ponieważ wymaga zmiany podejścia do wskazań dla SPC ze strony urzędników uwzględniających opinie ekspertów. Obecnie jedynie dwa leki złożone, perindopril + amlodipina w dawkach substandardowych, co opisaliśmy wyżej, i niektóre preparaty perindopril + indapamid w mniejszych dawkach mają wskazanie rozpoczęcia terapii hipotensyjnej. Większość SPC ma tak zwane wskazanie „intensyfikacyjne”, czyli warunek braku kontroli za pomocą jednej składowej, lub tak zwane wskazanie „substytucyjne”, czyli warunek wcześniejszej odpowiedniej kontroli ciśnienia na obu składowych SPC. Logiczne byłoby przyznanie wszystkim SPC wskazania rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym od 2. stopnia (czyli zgodnie z zaleceniami towarzystw naukowych), skoro nic nie stoi obecnie na przeszkodzie, by lekarz zalecił dowolne dwa leki hipotensyjne w skojarzeniu jako rozpoczęcie leczenia. Za takim rozwiązaniem przemawiają nie tylko względy medyczne, ale również racje ekonomiczne.

Piśmiennictwo

- Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P. Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL-PLUS. W: Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Vol II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2002: 11–15.
- www.natpol.pl.
- Niklas A, Tykarski A, Drygas W. Dane z badania WOBASZ 2017.
- Włodecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym-2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2011; 15(2): 55–82.
- Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2015; 1(1): 1–70.
- Gaciong Z, Narkiewicz K, Tykarski A, et al. Miejsce gotowych połączeń lekowych w terapii nadciśnienia tętniczego – stanowisko ekspertów. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2009; 13: 363–370.
- Woźniakowska-Kapłon B, Filipiak K, Czarnecka D, et al. Miejsce leków złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego — aktualne problemy w Polsce Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska*. 2013; 71(4): 433–438, doi: [10.5603/kp.2013.0081](https://doi.org/10.5603/kp.2013.0081).
- Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009; 122(3): 290–300, doi: [10.1016/j.amjmed.2008.09.038](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038), indexed in Pubmed: [19272490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19272490/).
- Weber M, Julius S, Kjeldsen S, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet*. 2004; 363(9426): 2049–2051, doi: [10.1016/s0140-6736\(04\)16456-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16456-8).
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013; 34(28): 2159–2219, doi: [10.1093/eurheartj/ehi151](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi151), indexed in Pubmed: [23771844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771844/).
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010; 55(2): 399–407, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816), indexed in Pubmed: [20026768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20026768/).
- Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens*. 1999; 21(5-6): 973–985, indexed in Pubmed: [10423118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10423118/).
- Wan X, Ma P, Zhang X. A promising choice in hypertension treatment: Fixed-dose combinations. *Asian J Pharmac Sciences*. 2014; 9(1): 1–7, doi: [10.1016/j.ajps.2013.12.005](https://doi.org/10.1016/j.ajps.2013.12.005).
- Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, et al. Free versus Fixed Combination Antihypertensive Therapy for Essential Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(8): e0161285, doi: [10.1371/journal.pone.0161285](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161285), indexed in Pubmed: [27548060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27548060/).
- Corrao G, Nicotra F, Parodi A, et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension*. 2011; 58(4): 566–572, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177592](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177592), indexed in Pubmed: [21825231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21825231/).
- Jamerson K, Weber M, Bakris G, et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2008; 359(23): 2417–2428, doi: [10.1056/nejmoa0806182](https://doi.org/10.1056/nejmoa0806182).
- Mancia G, Backer GDE, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007; 25(6): 1105–1187, doi: [10.1097/hjh.0b013e3281fc975a](https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3281fc975a).
- Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2009; 53(4): 646–653, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.123455](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.123455), indexed in Pubmed: [19237683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19237683/).
- 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; 12(22): 2379–2386, indexed in Pubmed: [15614033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15614033/).
- Laurent S, Parati G, Chazova I, et al. Randomized evaluation of a novel, fixed-dose combination of perindopril 3.5mg/amlodipine 2.5mg as a first-step treatment in hypertension. *J Hypertens*. 2015; 33(3): 653–61; discussion 662, doi: [10.1097/HJH.0000000000000440](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000440), indexed in Pubmed: [25479022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25479022/).
- Mancia G, Asmar R, Amodeo C, et al. Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine. *J Hypertens*. 2015; 33(2): 401–411, doi: [10.1097/HJH.0000000000000409](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000409), indexed in Pubmed: [25380149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25380149/).
- Tykarski A. Doniesienie własne.
- van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*. 2012; 33(16): 2088–2097, doi: [10.1093/eurheartj/ehs075](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs075), indexed in Pubmed: [22511654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22511654/).
- Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014; 174(5): 773–785, doi: [10.1001/jamainternmed.2014.348](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.348), indexed in Pubmed: [24687000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687000/).
- Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(2): 131–142, doi: [10.1016/j.jacc.2012.10.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.011), indexed in Pubmed: [23219304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219304/).
- Dahlöf 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; 366(9489): 895–906, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1), indexed in Pubmed: 16154016.
27. Williams B, O'Rourke M. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. The Conduit Artery Functional Endpoint (CAFE) study in ASCOT. *J Hum Hypertens*. 2001; 15 Suppl 1: S69–S73, indexed in Pubmed: 11685915.
 28. Bahl VK, Jadhav UM, Thacker HP. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice: results from the STRONG prospective, observational, multicenter study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009; 9(3): 135–142, indexed in Pubmed: 19463019.
 29. Miranda RD, Mion D, Rocha JC, et al. An 18-week, prospective, randomized, double-blind, multicenter study of amlodipine/ramipril combination versus amlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: the assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. *Clin Ther*. 2008; 30(9): 1618–1628, doi: [10.1016/j.clinthera.2008.09.008](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.09.008), indexed in Pubmed: 18840367.
 30. Farsang C, Abraham G, Kovacs P, et al. The efficacy and safety of Amlodipin-Lisinopril Fix-combination in patients with ESsential hypertension (ALFESS Study). *Hypertonia es Nefrologia*. 2009; 13: 81–87.
 31. Farsang C. HAMLET Trial Investigation: Advantages of lisinopril amlodipine fixed combination therapy in hypertension. A comparative study of the efficacy and tolerability of amlodipine 5 mg and lisinopril 10 mg administered separately and in combination in hypertension. *Hypertonia es Nefrologia*. 2004; 8: 72–78.
 32. Mancia G, Omboni S, Chazova I, et al. FELT Study Group. Effects of the lercanidipine-enalapril combination vs. the corresponding monotherapies on home blood pressure in hypertension: evidence from a large database. *J Hypertens*. 2016; 34(1): 139–148, doi: [10.1097/HJH.0000000000000767](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000767), indexed in Pubmed: 26630216.
 33. Patel A. 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370(9590): 829–840, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61303-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61303-8).
 34. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358(18): 1887–1898, doi: [10.1056/NEJMoa0801369](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801369), indexed in Pubmed: 18378519.
 35. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358(9287): 1033–1041, doi: [10.1016/S0140-6736\(01\)06178-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06178-5).
 36. Dahlöf B, Devereux R, Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359(9311): 995–1003, doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)08089-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08089-3).
 37. Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; 363(9426): 2022–2031, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)16451-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16451-9), indexed in Pubmed: 15207952.
 38. Allemann Y, Fraile B, Lambert M, et al. 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; 10(3): 185–194, indexed in Pubmed: 18326958.
 39. Littlejohn TW, Majul CR, Olvera R, et al. study investigators. Telmisartan plus amlodipine in patients with moderate or severe hypertension: results from a subgroup analysis of a randomized, placebo-controlled, parallel-group, 4 x 4 factorial study. *Postgrad Med*. 2009; 121(2): 5–14, doi: [10.3810/pgm.2009.03.1972](https://doi.org/10.3810/pgm.2009.03.1972), indexed in Pubmed: 19332958.
 40. Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. *J Hypertens*. 2013; 31(Suppl A): e110.
 41. Tóth K. PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014; 14(2): 137–145, doi: [10.1007/s40256-014-0067-2](https://doi.org/10.1007/s40256-014-0067-2), indexed in Pubmed: 24590580.
 42. Niewada M, Filipiak KJ, Barszcz E, et al. Dobór optymalnego połączenia beta-adrenolityk–antagonista wapnia w praktyce leczenia osób ze współistniejącą chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym — analiza wyników badania ankietowego BETAMLO. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2012; 16(6): 364–373.
 43. Rana R, Patil A. Efficacy and Safety of Bisoprolol plus Amlodipine Fixed Dose Combination in Essential Hypertension. *Indian Pract*. 2008; 61: 225–234.
 44. Jadhav U, Hiremath J, Namjoshi DJ, et al. Blood pressure control with a single-pill combination of indapamide sustained-release and amlodipine in patients with hypertension: the EFFICIENT study. *PLoS One*. 2014; 9(4): e92955, doi: [10.1371/journal.pone.0092955](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092955), indexed in Pubmed: 24714044.
 45. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Perindopril and β -blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. *Am Heart J*. 2015; 170(6): 1092–1098, doi: [10.1016/j.ahj.2015.08.018](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.08.018), indexed in Pubmed: 26678630.
 46. Prejbisz A, Klocek M, Gaşowski J, et al. Factors associated with resistant hypertension in a large cohort of hypertensive patients: the Pol-Fokus study. *Pol Arch Med Wewn*. 2015; 125(4): 249–259, indexed in Pubmed: 25764004.
 47. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195–2207, doi: [10.1056/NEJMoa0807646](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807646).
 48. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al., ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361(9364): 1149–1158, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)12948-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0), indexed in Pubmed: 12686036.
 49. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, et al. NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010; 362(16): 1477–1490, doi: [10.1056/NEJMoa1001121](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001121), indexed in Pubmed: 20228403.
 50. Galindo-Ocaña J, Bernabeu-Wittel M, Formiga F, et al. PROFUND Project researchers. Effects of renin-angiotensin blockers/inhibitors and statins on mortality and functional impairment in polypathological patients. *Eur J Intern Med*. 2012; 23(2): 179–184, doi: [10.1016/j.ejim.2011.06.004](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.06.004), indexed in Pubmed: 22284251.