

Rola preparatów złożonych w leczeniu nadciśnienia tętniczego



dr n. med. PIOTR JĘDRUSIK
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego
i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

Streszczenie: Leczenie skojarzone odgrywa coraz większą rolę w leczeniu nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem, z dużym lub bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a także u pacjentów, u których zaleca się niższe ciśnienie docelowe, tj. mniej niż 130/80 mm Hg. Właściwie dobrane połączenia leków hipotensyjnych mają liczne zalety, takie jak większa skuteczność i lepsza tolerancja takich kombinacji w porównaniu z monoterapią, co przyczynia się do poprawy długoterminowego przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. Stosowanie preparatów złożonych pozwala na osiągnięcie dodatkowych korzyści wynikających ze zmniejszenia liczby tabletek przyjmowanych przez pacjenta i uproszczenia schematu leczenia, a także umożliwia uzyskanie większej skuteczności hipotensyjnej już od samego początku terapii. Jednym ze szczególnie korzystnych skojarzeń leków hipotensyjnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest połączenie inhibitora ACE i diuretyku tiazydowego. W pracy omówiono również zalety przykładowej kombinacji takich leków dostępnej w postaci preparatu złożonego, jaką jest połączenie lisinoprilu i hydrochlorotiazidu.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, leczenie hipotensyjne, preparaty złożone

Summary: Combined antihypertensive treatment is increasingly important in patients with high blood pressure, especially with severe hypertension, high added cardiovascular risk or lower target blood pressure values, i.e. < 130/80 mmHg. Appropriate combinations of antihypertensive drugs have major advantages over monotherapy, such as increased effectiveness and better tolerance, leading to improved long-term compliance. Combined antihypertensive drugs offer additional benefits due to decreased number of tablets and simplified treatment regimen, as well as more rapid blood pressure control. One such advantageous combination of antihypertensive agents is ACE inhibitor plus thiazide diuretic, such as lisinopril and hydrochlorothiazide, which is also available as a single-pill combination. dendrimers, branched molecules, polyfunctional molecules

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive treatment, combined drugs

Głównym celem leczenia nadciśnienia tętniczego jest zmniejszenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem. Wydaje się, że głównym mechanizmem uzyskiwania tego efektu leczenia jest samo skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego, a nie ewentualne dodatkowe swoiste działania wywierane przez poszczególne leki hipotensyjne. Dotychczasowe efekty leczenia hipotensyjnego w całej populacji chorych z nadciśnieniem są jednak niezadowalające, co wyraża się przede wszystkim małym odsetkiem pacjentów, u których uzyskuje się odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego: w Polsce ciśnienie tętnicze jest właściwie kontrolowane tylko u kilkunastu procent pacjentów z nadciśnieniem. Przyczyny tej niekorzystnej sytuacji są złożone i obejmują m.in. ograniczoną skuteczność poszczególnych leków w monoterapii, występowanie działań niepożądanych, które są przyczyną przerywania leczenia przez pacjentów, a także złożoność schematów leczenia skojarzonego, polegającego na jednoczesnym podawaniu kilku leków hipotensyjnych, co zwiększa skuteczność leczenia, ale jednocześnie zwiększa liczbę tabletek, które muszą być przyjmowane przez chorego, a to przyczynia się do gorszego przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów.

Preparaty złożone, zawierające dwa leki w jednej tabletkie, stwarzają nowe możliwości leczenia i mogą umożliwić zmniejszenie wielu z powyższych ograniczeń dotychczasowej terapii hipotensyjnej. W niniejszej pracy przedstawiono zasady i zalety łączenia leków hipotensyjnych, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń dotyczących terapii skojarzonej zawartych w najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa

Kardiologicznego (ESH/ESC) z 2007 roku [1], a także rolę preparatów złożonych zawierających inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) i diuretyk tiazydowy.

Zasady i zalety łączenia leków hipotensyjnych

U wielu pacjentów z nadciśnieniem podawanie jednego leku nie powoduje wystarczającego obniżenia ciśnienia tętniczego, nawet w przypadku stosowania leku w pełnej dawce, i konieczne jest leczenie skojarzone. Większa skuteczność leczenia skojarzonego wynika z różnorodności możliwych mechanizmów wzrostu ciśnienia, takich jak retencja sodu i zwiększona objętość wewnątrznaczyniowa, aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron, aktywacja układu współczulnego czy wzrost oporu obwodowego spowodowany zmianami struktury naczyń. U poszczególnych pacjentów najistotniejszą rolę może odgrywać jeden lub kilka z tych mechanizmów, ale w praktyce klinicznej możliwości identyfikacji mechanizmu lub mechanizmów wzrostu ciśnienia tętniczego u poszczególnych pacjentów są ograniczone. Z kolei poszczególne leki hipotensyjne zwykle nie wpływają na wszystkie czynniki leżące u podłoża wzrostu ciśnienia tętniczego, a niekiedy działają tylko na jeden z tych mechanizmów. Zastosowanie dwóch lub więcej leków zwiększa więc szansę na to, że dany pacjent otrzyma lek, który będzie u niego wywierał skuteczne działanie hipotensyjne. Co więcej, w odpowiedzi na obniżenie ciśnienia tętniczego w organizmie uruchamiane są mechanizmy kompensacyjne prowadzące do wzrostu ciśnienia, a więc działanie tylko poprzez jeden mechanizm zostaje osłabione z powodu aktywacji mechanizmów kompensacyjnych przeciwdziałających obniżeniu ciśnienia. Wszystko to powoduje, że efekt hi-

potensyjny dwóch leków jest zwykle większy od efektu jednego leku. Różne mechanizmy działania leków wchodzących w skład kombinacji mogą też prowadzić do wzajemnego znoszenia się niepożądanych działań jej składników, co ogranicza występowanie ubocznych objawów leczenia i poprawia jego tolerancję, przyczyniając się do lepszego przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów.

Biorąc pod uwagę powyższe czynniki, w zaleceniach ESH/ESC zaproponowano następujące zasady łączenia leków hipotensyjnych [1]:

- Różne i uzupełniające się mechanizmy działania
- Udowodniony większy efekt hipotensyjny kombinacji niż każdego z jej składników w monoterapii
- Uzupełniające się mechanizmy działania powodujące minimalizację objawów ubocznych, co daje korzystny profil tolerancji.

Pacjenci z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym

Leczenie skojarzone nabiera szczególnego znaczenia w sytuacji, w której ze względu na znaczne ryzyko sercowo-naczyniowe związane ze zwiększonymi wartościami ciśnienia tętniczego proponuje się, aby ciśnienie docelowe w czasie leczenia hipotensyjnego wynosiło mniej niż 130/80 mm Hg. Dotyczy to pacjentów z cukrzycą, a także pacjentów z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka, takich jak pacjenci z zespołem metabolicznym, licznymi czynnikami ryzyka, powikłaniami narządowymi (np. białkomocz) lub jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego (np. przebyty zawał mięśnia sercowego albo udar mózgu) bądź chorobą nerek. W wielu dużych próbach klinicznych, takich jak badania UKPDS, MDRD, HOT, AASK, RENAAL, IDNT, osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia rozkurczowego rzędu 80–90 mm Hg wymagało stosowania przeciętnie od 2 do 4 leków hipotensyjnych [2].

Szybszy efekt hipotensyjny

W sytuacji, w której nie można oczekiwać wystarczającego efektu hipotensyjnego pojedynczego leku, nawet przy założeniu adekwatnej odpowiedzi ciśnienia tętniczego na wybrany lek, rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego od razu od podawania kombinacji dwóch

leków pozwala na szybsze uzyskanie odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego. Przynosi to oczywiste korzyści: uzyskanie odpowiedniego efektu hipotensyjnego już za pomocą początkowo wybranego leczenia zwiększa zaufanie pacjenta do lekarza, pozwalając uniknąć długotrwałych, a zarazem zwykle bezowocnych poszukiwań skutecznej monoterapii, i dzięki temu przyczynia się do lepszego przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. Co więcej, w badaniu VALUE wykazano, że szybsza kontrola ciśnienia prowadzi do zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z grupy dużego ryzyka [3], a więc pacjent, u którego szybciej uzyskamy odpowiednią kontrolę ciśnienia, będzie wcześniej odpowiednio chroniony przed powikłaniami nadciśnienia, takimi jak zawał mięśnia sercowego czy udar mózgu.

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych

Dużym problemem w leczeniu nadciśnienia tętniczego, które ze względu na charakter tej choroby musi być prowadzone długoterminowo, jest to, że pacjenci zapominają o przyjmowaniu poszczególnych dawek, przyjmują je z opóźnieniem lub w ogóle przestają przyjmować przepisany lek. To nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów czy też brak wytrwałości w leczeniu może mieć różne przyczyny, do których należą objawy uboczne leków, konieczność przyjmowania wielu dawek w ciągu doby czy zbyt skomplikowany schemat leczenia. Wykazano, że im mniej pór przyjmowania leków w ciągu dnia, tym lepsze jest przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów: pacjenci, którzy przyjmowali lek raz na dobę, lepiej przestrzegali zaleceń niż pacjenci, którzy musieli przyjmować leki dwa lub więcej razy w ciągu dnia [4]. Ważną rolę mogą tu odegrać preparaty złożone, ponieważ ich stosowanie może prowadzić do zmniejszenia liczby tabletek przyjmowanych w ciągu doby i uproszczenia schematu leczenia. Ma to szczególne znaczenie u osób w podeszłym wieku, u których ze względu na choroby współistniejące, takie jak cukrzyca, hiperlipidemia czy choroba wieńcowa, często konieczne jest jednoczesne stosowanie wielu innych leków, co do-

datkowo zwiększa liczbę tabletek przyjmowanych przez pacjenta w ciągu doby i komplikuje schemat leczenia. Wadą stosowania preparatów złożonych jest natomiast stała proporcja dawek składników preparatu złożonego, która ogranicza elastyczność doboru właściwych dawek obu leków, jeżeli konieczne jest zwiększenie lub zmniejszenie intensywności zastosowanego leczenia.

Korzyści ze stosowania preparatów złożonych, wyrażające się większym odsetkiem pacjentów, u których uzyskano docelowe ciśnienie tętnicze po 6–9 miesiącach leczenia, wykazano między innymi w badaniach STITCH i STRATHE [5,6]. W tych badaniach stosowano preparaty złożone, zawierające inhibitor ACE lub antagonistę receptora angiotensynowego (ARB) oraz diuretyk.

Podsumowując, ograniczona skuteczność monoterapii powoduje, że często konieczne jest leczenie skojarzone, ale to może z kolei pogarszać współpracę pacjentów ze względu na bardziej skomplikowany schemat leczenia i konieczność przyjmowania wielu tabletek. Rozwiązaniem tego problemu może być stosowanie preparatów złożonych, które umożliwiają uproszczenie schematu leczenia przy jednoczesnej większej skuteczności hipotensyjnej w porównaniu z monoterapią, prowadząc do szybszej i pewniejszej kontroli ciśnienia tętniczego, a ponadto mogą ograniczać problem objawów ubocznych ze względu na przeciwstawne mechanizmy działania składników kombinacji, powodujące wzajemne znoszenie się działań niepożądanych. Poprawa tolerancji leku, uzyskana dzięki minimalizacji objawów ubocznych, powoduje zaś, że pacjent będzie chętniej i częściej kontynuował leczenie danym preparatem, zwłaszcza jeżeli takie leczenie zapewni jednocześnie wystarczającą skuteczność hipotensyjną.

Zalecenia do stosowania

W amerykańskich zaleceniach dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego (JNC 7) uznano, że wskazaniem do rozważenia rozpoczęcia leczenia od razu od terapii skojarzonej jest sytuacja, w której ciśnienie tętnicze u danego pacjenta jest większe od ciśnienia docelowego o co najmniej 20/10 mm Hg [7]. W zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku proponuje się, aby rozważać rozpo-

częście leczenia nadciśnienia od razu od podawania dwóch leków (np. w postaci preparatu złożonego) w następujących sytuacjach:

- Znaczne nadciśnienie (nadciśnienie stopnia 2 lub 3, tj. > 160/100 mm Hg).
- Duże lub bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe.
- Niższe ciśnienie docelowe tj. < 130/80 mm Hg (np. pacjenci z cukrzycą, po udarze mózgu, po zawale mięśnia sercowego, z dysfunkcją nerek lub białkomoczem).

Proponowane w zaleceniach ESH/ESC skojarzenia leków, które uwzględniają omówione wyżej zasady i zalety łączenia leków hipotensyjnych, to:

- Inhibitor ACE i diuretyk tiazydowy
- ARB i diuretyk tiazydowy
- Inhibitor ACE i antagonistą wapnia
- ARB i antagonistą wapnia
- Antagonista wapnia i diuretyk tiazydowy
- Antagonista wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny i β -adrenolityk.

Połączenia inhibitorów ACE z innymi lekami hipotensyjnymi

Najkorzystniejszymi połączeniami inhibitorów ACE są ich połączenia z diuretykami tiazydowymi oraz antagonistami wapnia. Zalety połączenia inhibitora ACE z diuretykiem tiazydowym omówiono niżej. Dowodów korzyści stosowania kombinacji inhibitorów ACE z antagonistami wapnia dostarczyło kilka ostatnio przeprowadzonych prób klinicznych. Z badania ASCOT-BPLA wynika, że połączenie antagonisty wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny z inhibitorem ACE może lepiej zapobiegać powikłaniom nadciśnienia, a więc możliwe jest dodatkowe działanie ochronne takiego skojarzenia [8]. Z kolei w badaniu ACCOMPLISH stwierdzono, że połączenie inhibitora ACE z pochodną dihydropirydyny zmniejszało ryzyko sercowo-naczyniowe w porównaniu z połączeniem inhibitora ACE z diuretykiem tiazydowym. W tym badaniu stosowano jednak bardzo małą dawkę hydrochlorotiazdu, wynoszącą zaledwie 25-50 proc. dawki, dla której udowodniono korzyści we wcześniejszych próbach klinicznych [9]. W badaniu STAR stwierdzono natomiast, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i upośledzoną tolerancją glukozy prepa-

rat złożony będący połączeniem inhibitora ACE i werapamilu miał przewagę nad preparatem złożonym zawierającym ARB i tiazyd, ponieważ po roku obserwacji stwierdzono znacznie mniejszą częstość występowania nowych przypadków cukrzycy oraz stężenia hemoglobiny A1c w grupie otrzymującej tranolapril i werapamil [10].

Zalety połączenia inhibitora ACE i diuretyku tiazydowego

Połączenie inhibitora ACE i diuretyku tiazydowego jest bardzo korzystną i popularną kombinacją leków hipotensyjnych [11,12], co wynika z kilku przyczyn. Jak już wspomniano, w badaniach STITCH i STRATHE wykazano, że kombinacja inhibitora ACE i diuretyku umożliwia szybkie uzyskanie docelowego ciśnienia tętniczego u większego odsetka leczonych pacjentów [5,6]. W wielu badaniach wykazano też większą skuteczność hipotensyjną takiej kombinacji w porównaniu z każdym z jej składników. Mechanizmy działania obu leków uzupełniają się, ponieważ następuje znoszenie się mechanizmów kompensacyjnych, które przeciwdziałają obniżeniu ciśnienia tętniczego. Diuretyki zmniejszają objętość wewnątrznaczyniową, ale prowadzi to również do kompensacyjnego wzrostu aktywności układu renina–angiotensyna, który z kolei jest hamowany przez zastosowanie inhibitora ACE. Różne mechanizmy działania leków wchodzących w skład kombinacji zmniejszają też objawy uboczne, którymi charakteryzuje się monoterapia każdym ze składników. Połączenie inhibitora ACE z diuretykiem zmniejsza hipokaliemię wywoływaną przez ten ostatni. Może to mieć szczególnie korzystne znaczenie, ponieważ wydaje się, że hipokaliemia wywołana przez diuretyk tiazydowy może zmniejszać, a być może nawet znosić [13] korzystny wpływ leczenia hipotensyjnego na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych, prawdopodobnie ze względu na wzrost ryzyka nagłych zgonów sercowych [14], a także nasilać zaburzenia metaboliczne wywołane przez tiazyd, zwłaszcza hiperglikemię. Stwierdzono bowiem, że istnieje zależność między zmniejszeniem stężenia potasu a wzrostem stężenia glukozy we krwi w czasie podawania tiazydu: im większy jest spadek stężenia potasu we krwi, tym większy wzrost glikemii, nato-

miast brak spadku stężenia potasu we krwi wiązał się z brakiem wzrostu stężenia glukozy we krwi [15].

Z drugiej strony, uzyskano również dane wskazujące na to, że dołączenie tiazydu do inhibitora ACE równoważy niekorzystny wpływ diety bogatosodowej: kombinacja tiazydu i inhibitora ACE stosowana w warunkach diety bogatosodowej powodowała takie samo obniżenie ciśnienia tętniczego i zmniejszenie białkomoczu, jak stosowanie samego inhibitora ACE w warunkach diety ubogosodowej [16]. Może to mieć szczególne znaczenie w świetle znanych praktycznych trudności z uzyskaniem istotnego zmniejszenia spożycia sodu przez pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którzy nawet w przypadku niedosalania potraw w czasie ich przygotowywania oraz przy stole i tak spożywają zbyt dużo sodu ze względu na znaczną zawartość tego pierwiastka w dostępnych produktach żywnościowych.

Zgodnie z zaleceniami ESH/ESC szczególnymi wskazaniami do stosowania inhibitora ACE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym są następujące stany:

- Niewydolność serca
- Stan po zawale mięśnia sercowego
- Przerost lewej komory
- Nefropatia cukrzycowa lub niecukrzycowa
- Mikroalbuminuria/białkomoczu
- Zespół metaboliczny
- Migotanie przedsionków
- Miażdżycę tętnic szyjnych.

U wielu chorych z tymi stanami i chorobami współistniejącymi konieczne będzie leczenie skojarzone, a więc można oczekiwać dodatkowych korzyści z połączenia inhibitora ACE z diuretykiem tiazydowym.

Wydaje się, że z wyjątkiem chorych, którzy nie tolerują inhibitorów ACE z powodu kaszlu, nie ma przewagi leków z grupy ARB nad inhibitorami ACE. W metaanalizie 49 prób klinicznych obejmujących 6181 pacjentów [17] stwierdzono, że inhibitory ACE są równie skuteczne jak ARB pod względem działania przeciwbiałkomoczu, a skuteczność hipotensyjna obu tych klas leków również wydaje się podobna [18]. Również w ostatnio ogłoszonym badaniu ONTARGET nie stwierdzono różnicy między ramiprilem a telmisartanem pod względem skuteczności w zapobieganiu poważnym incydentom sercowo-naczyniowym u pacjen-

tów z nadciśnieniem tętniczym z grupy dużego ryzyka [19].

Jedną z kombinacji inhibitora ACE z diuretykiem tiazydowym, która jest dostępna w postaci preparatu złożonego, jest połączenie lisinoprilu z hydrochlorotiazylem. Do zalet tej kombinacji należą: długi czas działania obu składników, umożliwiające podawanie leku raz na dobę, duża skuteczność hipotensyjna, a także rzadkie występowanie objawów ubocznych, wynikające z wzajemnego minimalizowania się działań niepożądanych każdego ze składników, co poprawia profil tolerancji leków i zwiększa stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów, u których stosuje się ten lek. Dowody skuteczności i bezpieczeństwa stosowania połączenia lisinoprilu z hydrochlorotiazylem uzyskano w różnych populacjach pacjentów, w tym u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym [20,21], u chorych w podeszłym wieku z nadciśnieniem skurczowo-rozkurczowym lub izolowanym nadciśnieniem skurczowym [22], a także u otyłych pacjentów z nadciśnieniem [23]. Objawy uboczne występują rzadko: w analizie obejmującej 930 pacjentów najczęściej obserwowano zawroty głowy (7,5 proc. pacjentów) i bóle głowy (5,2 proc.), ale jedynie w pojedynczych przypadkach objawy te prowadziły do przerwania leczenia (odpowiednio u 0,8 proc. i 0,3 proc. pacjentów). Należy podkreślić mniejszą częstość występowania kaszlu w czasie leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią lisinoprilem (u 3,9 proc. pacjentów, leczenie przerwano z tego powodu u 0,6 proc. pacjentów) [24].

Zaletą połączenia lisinoprilu z hydrochlorotiazylem są również liczne dowody skuteczności tego leczenia w porównaniu z innymi połączeniami leków hipotensyjnych. W badaniach, w których bezpośrednio porównywano kombinację lisinoprilu (w dawce 10-20 mg) i hydrochlorotiazylu (w dawce 12,5 mg) z innymi połączeniami leków hipotensyjnych, wykazano dobrą tolerancję i równoważną skuteczność hipotensyjną w porównaniu z kombinacją antagonisty wapnia amlodypiny (5-10 mg) i ARB walsartanu (160 mg) [25], a także w porównaniu z połączeniami hydrochlorotiazylu w dawce 12,5 mg z telmisartanem

(w dawce 80 mg) [26], walsartanem (w dawce 160 mg) [27] oraz kandesartanem (w dawce 8 mg) [28].

Podsumowanie

Leczenie skojarzone odgrywa coraz większą rolę w leczeniu nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem stopnia 2 lub 3, z dużym lub bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a także u pacjentów, u których zaleca się niższe ciśnienie docelowe, tj. < 130/80 mm Hg. Do zalet właściwie dobranych połączeń leków hipotensyjnych należą większa skuteczność i lepsza tolerancja takich kombinacji w porównaniu z monoterapią, co przyczynia się do poprawy długoterminowego przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. Połączenie lisinoprilu i hydrochlorotiazylu ma wszystkie zalety, jakimi powinna cechować się kombinacja leków hipotensyjnych, a dostępność tego połączenia w postaci preparatu złożonego umożliwia uzyskanie większej skuteczności hipotensyjnej już od samego początku terapii, a ponadto pozwala na uproszczenie schematu leczenia, tak ważne ze względu na konieczność przewlekłego stosowania leków hipotensyjnych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

dr n. med. PIOTR JĘDRUSIK
e-mail: pjedrusik@amwaw.pl

Piśmiennictwo:

1. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
2. Bakris GL i wsp. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Amer J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661.
3. Julius S i wsp. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
4. Claxton AJ i wsp. A systemic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296-1310.
5. Feldman RD i wsp. The Simplified treatment Intervention to Control Hypertension (STITCH) trial: A cluster randomized controlled trial of a step-care algorithm using initial fixed dose combination therapy for the management of hypertension. Scientific Sessions 2007 of the American Heart Association, 4-7 listopada 2007; Orlando, Floryda, USA.
6. Mourad JJ i wsp. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens* 2004; 22: 2379-2386.
7. Chobanian AV i wsp. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
8. Dahlof B i wsp. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlo-

dipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.

9. Jamerson KA w imieniu autorów badania ACCOMPLISH. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. American College of Cardiology Scientific Sessions; 31 marca 2008; Chicago, Illinois, USA.
10. Bakris G i wsp. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592-2597.
11. Zanchetti A. Contribution of fixed low-dose combinations to initial therapy in hypertension. *Eur Heart J* 1999; 1(suppl L): L5-L9.
12. Sever PS. The heterogeneity of hypertension. *Eur Heart J* 1999; 1(suppl L): L10-L13.
13. Franse LV i wsp. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000; 35: 1025-1030.
14. Siscovick DS i wsp. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *NEJM* 1994; 330: 1852-1857.
15. Zillich AJ i wsp. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48: 219-224.
16. Buter H i wsp. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1682-1685.
17. Kunz R i wsp. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30-48.
18. Matchar DB i wsp. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 148: 16-29.
19. Ontarget Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *NEJM* 2008; 358: 1547-1559.
20. Pool JL i wsp. Controlled multicenter study of the antihypertensive effects of lisinopril, hydrochlorothiazide, and lisinopril plus hydrochlorothiazide in the treatment of 394 patients with mild to moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9 (Suppl 3): S36-S42.
21. Chrysant SG. Antihypertensive effectiveness of low-dose lisinopril-hydrochlorothiazide combination. A large multicenter study. Lisinopril-Hydrochlorothiazide Group. *Arch Intern Med* 1994; 154: 737.
22. Mancía G, Grassi G. Antihypertensive effects of combined lisinopril and hydrochlorothiazide in elderly patients with systolic or systolic hypertension: results of a multicenter trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30: 548-553.
23. Reaven GM i wsp. Comparison of the hemodynamic and metabolic effects of low-dose hydrochlorothiazide and lisinopril treatment in obese patients with high blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8: 461-466.
24. Informacja o preparacie Zestoretic, AstraZeneca 2002.
25. Poldermans D i wsp. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther* 2007; 29: 279-189.
26. Fogari R i wsp. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 177-185.
27. Malacco E i wsp. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. *Clin Ther* 2004; 26: 855-865.
28. Mc Innes GT i wsp. Comparison of the AT1-receptor blocker, candesartan cilexetil, and the ACE inhibitor, lisinopril, in fixed combination with low dose hydrochlorothiazide in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 263-269.