

# Leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego przy użyciu połączenia peryndoprylu z indapamidem — dlaczego preferowane?

## Perindopril/indapamide combination in the treatment of hypertension

### Abstract

The recent epidemiological study has shown that although the control of hypertension in Poland has improved during last years still overwhelming majority of hypertensives have their blood pressure over the value of 140/90 mm Hg. There are several causes of this situation. A lot of hypertensives have undiagnosed or diagnosed but not treated hypertension. The other major reasons are non-adherence, the lack of combination treatment, and the lack of diuretic. The paper discusses the potential benefit provided by the fixed dose combination perindopril/indapamide in subjects with hypertension.

**key words:** blood pressure, hypertension, pharmacotherapy  
*Arterial Hypertension 2012, vol. 16, no 1, pages 56–61.*

Podwyższone ciśnienie tętnicze stanowi jeden z najważniejszych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Nadciśnienie tętnicze jest najważniejszą przyczyną zgonów u kobiet i drugą co do ważności u mężczyzn [1]. Wynika to z rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego (nadciśnienie tętnicze jest najczęstszą chorobą układu krążenia; ogłoszone niedawno wyniki badania NATPOL 2011 wskazują, że obecnie około 32% dorosłych Polaków w wieku < 80 lat choruje na nadciśnienie) oraz ści-

ślego związku między wartością ciśnienia a występowaniem chorób sercowo-naczyniowych (pod wpływem podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego dochodzi do zmian strukturalnych w układzie naczyniowym: do przerostu mięśnia lewej komory serca oraz warstwy mięśniowej ścian tętnic, upośledzenia czynności śródbłonna oraz inicjacji i progresji procesu miażdżycowego; zmiany te, jak również bezpośredni wpływ cyklicznie zmieniającego się ciśnienia wewnątrznaczyniowego, zwiększają częstość pęknięcia blaszek miażdżycowych, co prowadzi do objawów ostrego zespołu wieńcowego [2]).

Istotnym problemem jest kontrola nadciśnienia tętniczego. Wyniki wspomnianego badania NATPOL 2011 wskazują, iż chociaż kontrola nadciśnienia poprawiła się w ciągu ostatnich lat, to wciąż 74% osób ma niekontrolowane nadciśnienie. W dużej mierze przyczyną słabej kontroli nadciśnienia tętniczego w Polsce jest nierozpoznanie choroby lub nieleczenie rozpoznanego nadciśnienia tętniczego. Inną przyczyną jest niska wytrwałość pacjentów w regularnym stosowaniu leków przeciwnadciśnieniowych, która w dużym stopniu zależy od stopnia skomplikowania schematu leczenia, w tym od liczby tabletek zażywanych dziennie. W tabeli I przedstawiono najważniejsze czynniki ograniczające skuteczność terapii nadciśnienia tętniczego. Należy pamiętać, że częstą przyczyną pseudoporności nadciśnienia na leczenie jest brak diuretyku w schemacie leczenia.

Zgodnie z opublikowanymi w 2011 roku wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [3], lecząc osoby z nadciśnieniem tętniczym należy dążyć do wartości ciśnienia poniżej 140/90 mm Hg (u osób w wieku  $\geq$  80 lat akceptowalne jest ciśnienie skurczowe poniżej 150 mm Hg), a lekami pierwszego rzutu są: diuretyki, leki beta-

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Piotr Jankowski  
I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii,  
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie  
ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków  
tel.: (12) 424-73-00, faks: (12) 424-73-20  
e-mail: piotrjankowski@interia.pl



Copyright © 2012 Via Medica, ISSN 1428-5851

**Tabela I.** Najważniejsze czynniki ograniczające skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego**Table I.** The most important factors limiting the efficacy of hypertension treatment

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta wysokosodowa</li> <li>• Nadwaga i otyłość</li> <li>• Nierozpoznana wtórna postać nadciśnienia tętniczego</li> <li>• Niestosowanie zaleconych leków</li> <li>• Za małe dawki leków</li> <li>• Brak leczenia skojarzonego</li> <li>• Brak diuretyku jako składnika terapii skojarzonej</li> </ul> |
|--|

adrenolityczne, antagoniści wapnia, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę oraz antagoniści receptora angiotensyny. Również Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego zaleca wymienione grupy jako leki pierwszego rzutu w terapii niepowikłanego nadciśnienia tętniczego [4].

Diuretyki są szczególnie zalecane u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów po przebytych udarach mózgu [3]. U osób z nadciśnieniem tętniczym oraz niewydolnością serca lub niewydolnością nerek wybierany jest zazwyczaj diuretyk pętlowy, w pozostałych przypadkach diuretyk tiazydowy lub tiazydopodobny. W literaturze przedmiotu wiele miejsca poświęca się działaniom ubocznym diuretyków, w szczególności niekorzystnemu wpływowi na metabolizm węglowodanów oraz lipidów. Należy pamiętać, że pod tym względem indapamid różni się znacząco od innych diuretyków. Dużą zaletą indapamidu jest jego długi okres działania. Eksperci wskazują, że preferowanym diuretykiem w leczeniu nadciśnienia tętniczego (u osób bez niewydolności serca lub niewydolności nerek) powinien być indapamid [5].

Inhibitory enzymu konwertującego są lekami pierwszego rzutu u osób z chorobą niedokrwinną serca, niewydolnością serca, cukrzycą lub zespołem metabolicznym, a także przewlekłą chorobą nerek lub przerostem mięśnia lewej komory serca [3]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwinną serca, terapia nadciśnienia tętniczego powinna być oparta na inhibitorze enzymu konwertującego angiotensynę. Prawdopodobnie dodatkowy mechanizm hamowania rozpadu bradykininy przez inhibitory enzymu konwertującego, a także zwiększanie stężenia angiotensyny 1–7 są przyczyną przewagi tej grupy leków nad sartanami w zakresie poprawy funkcji śródbłonna, co ma duże znaczenie u pacjentów z chorobami układu krążenia. Peryndopryl charakteryzuje się długim okresem półtrwania,

dzięki czemu pokrywa swoim działaniem całą dobę. Korzystny wpływ peryndoprylu na rokowanie wykazano w wielu badaniach.

W ostatnich latach podkreśla się korzyści z rozpoczęcia leczenia nadciśnienia tętniczego od razu od terapii skojarzonej dwoma lekami. Zwiększanie dawki leku stosowanego w monoterapii do dawki maksymalnej w niewielkim stopniu poprawia efekt hipotensyjny, natomiast znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [3]. Przyczyną stosunkowo małej skuteczności monoterapii jest włączanie się mechanizmów kompensujących. Jednym z mechanizmów kompensujących farmakologicznie indukowane obniżenie ciśnienia tętniczego przy użyciu leków innych niż diuretyki jest retencja sodu [6]. W niedawno opublikowanej analizie, do której włączono dane z 53 badań z losowym doбором do grup, wykazano, że dodanie diuretyku do wcześniej stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego w monoterapii jest związane ze znaczącym obniżeniem ciśnienia tętniczego [7]. Należy też podkreślić heterogeniczność nadciśnienia tętniczego: u różnych osób w różnych proporcjach do wzrostu ciśnienia tętniczego i wystąpienia nadciśnienia przyczynia się retencja sodu w nerkach, aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron, aktywność układu sympatycznego, wzrost oporu obwodowego czy zmiany strukturalne ścian dużych tętnic związane z wiekiem lub innymi chorobami układu krążenia bądź schorzeniami ogólnoustrojowymi [8]. Warto zaznaczyć, że leczenie skojarzone rzadziej jest przyczyną działań niepożądanych niż pojedynczy lek przeciwnadciśnieniowy stosowany w dużej dawce.

Chociaż w leczeniu skojarzonym nadciśnienia tętniczego łączyć można leki z różnych klas, niektóre połączenia są szczególnie korzystne. Najkorzystniejsze są takie połączenia, w których stosowane leki mają zupełnie różny mechanizm działania. W takim przypadku leki nasilają swoje działanie obniżające ciśnienie tętnicze, a także wzajemnie neutralizują działania niepożądane. Tego kryterium nie spełnia na przykład połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny z antagonistą receptora angiotensyny — leki te hamują aktywność tego samego układu, dlatego ich połączenie nie jest bardzo skuteczne i jednocześnie prowadzi do częstszego występowania wielu działań niepożądanych, gdyż leki te nie tylko nie neutralizują swoich działań niepożądanych, ale je nasilają (np. leki z obu klas zwiększają stężenie potasu w surowicy krwi) [9]. Z kolei połączenie inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę z diuretykiem tiazydowym (lub tiazydopodobnym) uznaje się za szczególnie korzystne, gdyż, między innymi, inhibitor enzymu konwertującego zmniejsza

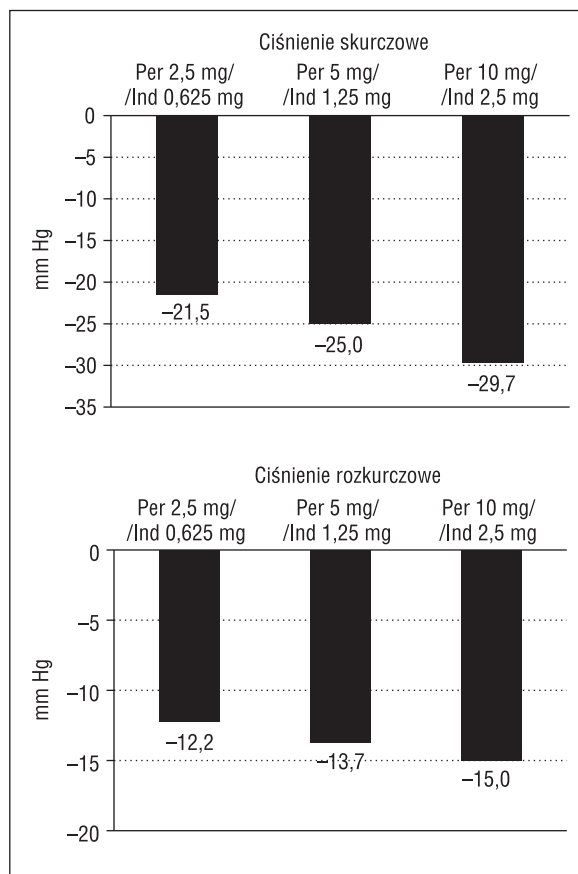
sza indukowaną przez diuretyki utratę potasu z moczem. Jednocześnie inhibitory enzymu konwertującego zmniejszają zwiększane przez diuretyki stężenie angiotensyny. Dzięki temu połączenie to jest nie tylko skuteczne, ale powoduje stosunkowo niewiele działań niepożądanych. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, eksperci PTNT jako korzystne połączenie zalecają między innymi skojarzenie inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę z diuretykiem tiazydowym lub tiazydopodobnym, przy czym diuretykiem preferowanym w leczeniu osób z nadciśnieniem tętniczym są indapamid oraz chlortalidon [3, 5].

Ostatnio podkreśla się krótki czas działania hydrochlorotiazynu oraz jego słaby (znacznie słabszy w porównaniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi) efekt hipotensyjny w obecnie stosowanych dawkach [10]. Ponadto, wskazuje się, że nie dysponujemy dowodami z dużych badań klinicznych na jego skuteczność (w dawkach do 25 mg/d.) w zakresie zmniejszania ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Podkreśla się także niekorzystny wpływ hydrochlorotiazynu na metabolizm węglowodanów i lipidów [5]. To niekorzystne działanie jest wyraźne już przy stosowaniu hydrochlorotiazynu w małych dawkach, a bardzo zaznaczone przy dawkach dużych ( $\geq 50$  mg/d.), których z tego powodu już się nie stosuje. Na tym tle szczególnie korzystnie wypada indapamid, który jest nie tylko skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym o długim czasie działania, ale jest neutralny metabolicznie [11].

Ekspert PTNT wskazują, że spośród dostępnych połączeń omawiane skojarzenie inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę oraz diuretyku jest szczególnie korzystne u osób w wieku podeszłym, z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek (najczęściej stadium  $\leq 3$ ) oraz u osób po udarze mózgu [3].

W leczeniu skojarzonym celem zwiększenia skuteczności terapii warto wykorzystywać preparaty złożone, stanowiące stałe połączenie dwóch leków, co pozwala na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie częstości przestrzegania lecarskich i w konsekwencji poprawia kontrolę nadciśnienia tętniczego [3]. Zalecenie to zostało potwierdzone w niedawno opublikowanym badaniu *Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension Study* (STITCH) [12]. W badaniu tym wykazano, że rozpoczęcie terapii nadciśnienia tętniczego od preparatu złożonego z diuretyku oraz inhibitora układu renina–angiotensyna prowadzi do lepszej kontroli nadciśnienia w porównaniu z postępowaniem standardowym [10].

Preparat złożony zawierający peryndopryl z indapamidem zajmuje miejsce szczególne wśród gotowych połączeń leków hipotensyjnych. Korzystny

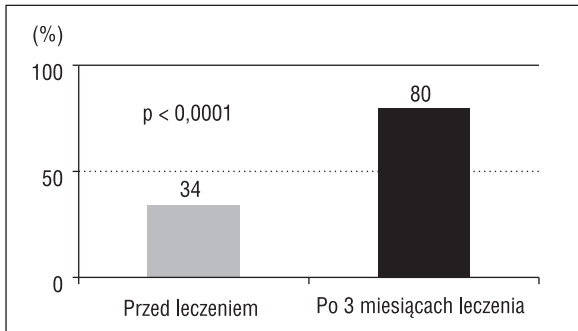


**Rycina 1.** Wpływ różnych dawek preparatu zawierającego peryndopryl oraz indapamid na ciśnienie tętnicze (n = 2327) [15]

**Figure 1.** The influence of perindopril/indapamide combination dosing on blood pressure (n = 2327) [15]

wpływ peryndoprylu na insulinooporność, stężenie kwasu moczowego oraz stężenie potasu ogranicza niepożądane działania diuretyku na parametry metaboliczne, chociaż w przypadku indapamidu niekorzystne działania metaboliczne są słabo wyrażone. Neutralność metaboliczna tego preparatu została wykazana między innymi w badaniu *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) [13].

W czasie ubiegłorocznego Kongresu Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego ogłoszono wyniki badania o akronimie PICASSO, do którego włączono 9683 pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. W badaniu stosowano preparat zawierający 10 mg peryndoprylu oraz 2,5 mg indapamidu. Po okresie 3-miesięcznego leczenia autorzy zaobserwowali korzystne zmiany stężeń glukozy, cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL oraz triglicerydów, które autorzy badania częściowo przypisali korzystnym właściwościom badanego preparatu, a częściowo odstawianiu hydrochlorotiazynu i leków  $\beta$ -adrenolitycznych [14].



**Rycina 2.** Odsetek pacjentów leczonych preparatem zawierającym peryndopryl oraz indapamid deklarujących dobre lub bardzo dobre samopoczucie (n = 2327) [15]

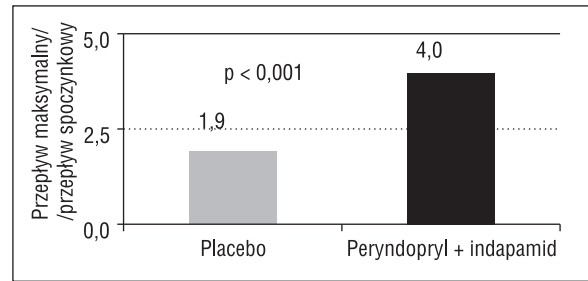
**Figure 2.** The proportions of patients prescribed the fixed combination perindopril/indapamide reporting feeling good or very good (n=2327) [15]

Na podkreślenie zasługuje duża skuteczność przeciwnadciśnieniowa omawianego preparatu. W badaniu *Stratification of Cardiovascular risk and evidence based medicine hypertension treatment FORTE* (FALCO FORTE), do którego włączono 2327 pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (69% uczestników było wcześniej leczonych nieskutecznie innymi lekami), peryndopryl w połączeniu z indapamidem obniżył ciśnienie tętnicze o średnio 25/14 mm Hg (z 157/95 mm Hg do 132/81 mm Hg;  $p < 0,0001$ ) [15]. Docelowe ciśnienie tętnicze ( $< 140/90$  mm Hg lub  $< 130/85$  mm Hg u osób z co najmniej dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym) osiągnięto u 87% pacjentów. Na rycinie 1 przedstawiono efekt hipotensyjny poszczególnych dawek preparatu. Ponadto, dużą skuteczność przeciwnadciśnieniową omawianego preparatu stwierdzono w innych badaniach. Na przykład w badaniach NICA i SKIF-2 przeprowadzonych w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 preparat zawierający 10 mg peryndoprylu oraz 2,5 mg indapamidu zmniejszył ciśnienie tętnicze o 38/16 mm Hg, czemu towarzyszyła poprawa parametrów nerkowych.

Zgodnie z współcześnie uznanymi zasadami, decydując o wyborze leków przeciwnadciśnieniowych, należy uwzględniać wpływ leków na jakość życia pacjentów. We wspomnianym badaniu FALCO FORTE leczenie preparatem zawierającym peryndopryl oraz indapamid było związane ze znaczącą poprawą samopoczucia pacjentów (ryc. 2).

Duża skuteczność i dobra tolerancja preparatu zawierającego peryndopryl oraz indapamid wynika między innymi z długotrwałego i stabilnego obniżania ciśnienia tętniczego. Wskaźnik T/P (*through to peak ratio*) wynosi 88,5% dla ciśnienia skurczowego oraz 86,7% dla ciśnienia rozkurczowego [16].

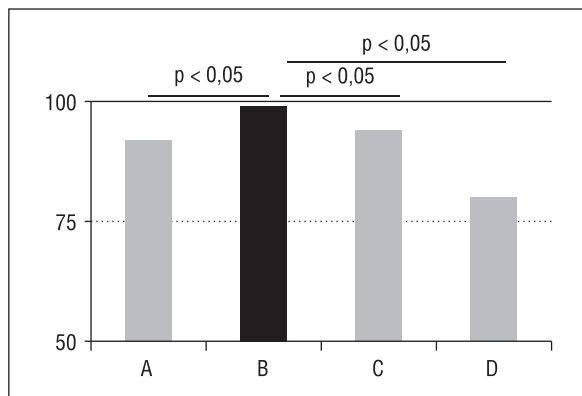
Preparat złożony zawierający peryndopryl z indapamidem jest jednym z niewielu, co do którego ist-



**Rycina 3.** Wpływ stosowania preparatu złożonego z peryndoprylu oraz indapamidu na rezerwę wieńcową [21]

**Figure 3.** The influence of fixed dose combination perindopril/indapamide on the coronary flow reserve [21]

nią badania dokumentujące potencjalne korzyści jego zastosowania w licznych sytuacjach klinicznych, w tym w nadciśnieniu tętniczym z powikłaniami narządowymi. Wykazano, że preparat złożony z peryndoprylu i indapamidu skuteczniej zmniejsza przerost mięśnia lewej komory serca niż beta-adrenolityk (badanie REASON [*pREterax in regression of Arterial Stiffness in a controlled double-blind study*] [17]), a także inhibitor konwertazy angiotensyny w monoterapii (badanie PICXEL [*Preterax In double blind Controlled study versus enalapril in Left ventricular hypertrophy*] [18]). Poprawia także funkcję naczyń (badanie REASON [19]) oraz korzystnie wpływa na parametry funkcji i uszkodzenia nerek w porównaniu z inhibitorem konwertazy angiotensyny w monoterapii (badanie PREMIER [*pREterax in albuminuria regression*] [20]). Rozwój nadciśnienia tętniczego wiąże się z dysfunkcją śródbłonna, niekorzystną przebudową naczyń mikrokrążenia, a także zmniejszeniem gęstości kapilar. Zmiany te są jedną z przyczyn rozwoju zaburzeń hemodynamicznych charakterystycznych dla nadciśnienia tętniczego, biorących udział w patogenezie najważniejszych schorzeń układu sercowo-naczyniowego. W opublikowanym w 2011 roku badaniu wykazano, że leczenie omawianym preparatem nie tylko zmniejsza przerost mięśnia lewej komory serca, ale także odwraca niekorzystną przebudowę małych naczyń i zwiększa rezerwę wieńcową (ryc. 3) [21]. Ponieważ osoby z nadciśnieniem tętniczym mają mniejszą gęstość kapilar, porównano wpływ omawianego preparatu z wpływem innych leków przeciwnadciśnieniowych na strukturę mikrokrążenia i wykazano, że pacjenci leczeni preparatem złożonym z peryndoprylu oraz indapamidu mają większą gęstość naczyń włosowatych niż pacjenci leczeni innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, mimo podobnego stopnia kontroli nadciśnienia tętniczego (ryc. 4) [22].



**Rycina 4.** Gęstość naczyń włosowatych u osób bez nadciśnienia tętniczego (grupa A), u osób z kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym leczonych preparatem złożonym z peryndoprylu oraz indapamidem (grupa B), u osób z kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym leczonych innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (grupa C) oraz u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym leczonych innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (grupa D) [22]

**Figure 4.** Capillary density in normotensives (group A), in subjects with controlled hypertension prescribed perindopril/indapamide (group B), in subjects with controlled hypertension prescribed other antihypertensive drugs (group C), and in subjects with uncontrolled hypertension prescribed other antihypertensive drugs (group D) [22]

Preparat zawierający peryndopryl z indapamidem to jedyny preparat o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie zawierający lek hamujący układ renina–angiotensyna oraz diuretyk. W populacji 11 140 osób z cukrzycą typu 2 uczestniczących w badaniu ADVANCE stosowanie omawianego preparatu (dodawanego do wcześniej stosowanego leczenia) zmniejszyło ryzyko zgonu z wszystkich przyczyn o 14%, a z przyczyn sercowo-naczyniowych o 18% [11]. Ponadto, w grupie osób leczonych stwierdzono mniejszą częstość występowania incydentów wieńcowych o 14%, a powikłań nerkowych o 21%. Nie zrealizowano dotąd badań oceniających wpływ innych preparatów zawierających diuretyk w połączeniu z inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę lub sartanem na rokowanie. W szczególności nie dysponujemy takimi danymi dla preparatów zawierających hydrochlorotiazyd.

## Podsumowanie

Terapia skojarzona jest coraz częściej zalecana już przy rozpoczynaniu farmakoterapii przeciwnadciśnieniowej, szczególnie u osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W terapii skojarzonej korzystne są takie połączenia, w których leki mają zupełnie różny mechanizm działania. Takim połączeniem jest preparat zawierający peryndopryl oraz

indapamid. W tym przypadku leki nasilają swoje działanie obniżające ciśnienie tętnicze, a także wzajemnie neutralizują działania niepożądane. Preparat złożony zawierający peryndopryl z indapamidem jest jednym z niewielu, który posiada własne badania dokumentujące korzyści z jego zastosowania w licznych sytuacjach klinicznych. Wykazano zarówno korzystny wpływ tego preparatu na zmiany narządowe powstające w przebiegu nadciśnienia tętniczego, jak również poprawę rokowania (badanie ADVANCE). Korzystny wpływ na zmiany narządowe oraz na rokowanie nie byłby tak silnie wyrażony, gdyby stosowanie tego preparatu nie miało dużego wpływu przeciwnadciśnieniowego. Reasumując, w świetle medycyny opartej na faktach, preferencyjne stosowanie u osób z nadciśnieniem tętniczym preparatu zawierającego peryndopryl oraz indapamid jest w pełni uzasadnione.

## Streszczenie

Ogłoszone w 2011 roku wyniki badania NATPOL 2011 wskazują, że chociaż kontrola nadciśnienia poprawiła się w ciągu ostatnich lat to wciąż większość osób z nadciśnieniem tętniczym w Polsce ma za duże ciśnienie. W dużej mierze przyczyną słabej kontroli nadciśnienia tętniczego w Polsce jest nierozpoznanie choroby lub nieleczenie rozpoznanego nadciśnienia tętniczego. Inną przyczyną jest niska wytrwałość pacjentów w regularnym stosowaniu leków przeciwnadciśnieniowych (która w dużym stopniu zależy od stopnia skomplikowania schematu leczenia, w tym od liczby tabletek zażywanych dziennie), brak leczenia skojarzonego oraz brak diuretyku w schemacie leczenia. W publikacji omówiono korzyści wynikające ze stosowania preparatu złożonego z peryndoprylu oraz indapamidem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

**słowa kluczowe:** ciśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, farmakoterapia

*Nadciśnienie Tętnicze 2012, tom 16, nr 1, strony 56–61.*

## Piśmiennictwo

1. Powles J.W., Zatonski W., Vander Hoorn S. i wsp. The contribution of leading diseases and risk factors to excess losses of healthy life in Eastern Europe: burden of disease study. *BMC Public Health* 2005; 5: 116.
2. Jankowski P., Bilo G., Kawecka-Jaszcz K. The pulsatile component of blood pressure: its role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Blood Press*. 2007; 16: 238–245.
3. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–83.
4. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1751–1762.

5. Tykarski A., Widecka K. Próba komentarza na temat zmian i ich zasadności. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 211–235.
6. Kaplan N.M. Leczenie nadciśnienia: farmakoterapia — diuretyki. W: *Nadciśnienie tętnicze*. Wrocław, Urban & Partner 1999: 217–246.
7. Chen J.M., Heran B.S., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 4: CD007187.
8. Jankowski P., Skrzek A. Etiopatogeneza pierwotnego nadciśnienia tętniczego. W: *Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K. Nadciśnienie Tętnicze w cukrzycy*. Medical Education, Warszawa 2011: 9–29.
9. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med*. 2008; 358: 1547–1559.
10. Messerli F.H., Makani H., Benjo A. i wsp. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011; 57: 590–600.
11. Inaba M., Noguchi Y., Yamamoto T. i wsp. Effects of a low dose of indapamide, a diuretic, given daily or every-other-day on blood pressure and metabolic parameters. *Hypertens. Res*. 2004; 27:141–145.
12. Feldman R.D., Zou G.Y., Vandervoort M.K. i wsp. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53: 646–653.
13. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of peryndopryl and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
14. Farsang C. Antihypertensive and metabolic effects and safety of high-dose perindopril/indapamide in hypertensives: Perindopril/Indapamide Combination Blood Pressure Reduction (Picasso) Study. *J. Hypertens*. 2011; 29 (supl. A); e268.
15. Pella D. Efficacy and safety of treatment of hypertensive patients with fixed combination peryndopryl/indapamide up to 10/2.5 mg: results of the FALCO FORTE programme. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev*. 2011; 18: 107–113.
16. Asmar R., Garcia-Puig J., Gosse P. i wsp. Ambulatory blood pressure in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: efficacy of first-line combination peryndopryl/indapamide therapy. *Vasc. Health Risk Manag*. 2007; 3: 371–380.
17. de Luca N., Mallion J.M., O'Rourke M.F. i wsp. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with peryndopryl/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am. J. Hypertens*. 2004; 17: 660–667.
18. Dahlöf B., Gosse P., Guéret P. i wsp. Peryndopryl/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J. Hypertens*. 2005; 23: 2063–2070.
19. Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.E. i wsp. Amelioration of arterial properties with a peryndopryl-indapamide very-low-dose combination. *J. Hypertens. Suppl*. 2001; 19: S15–20.
20. Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. i wsp. Effect of low-dose peryndopryl/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41: 1063–1071.
21. Neglia D., Fommei E., Varela-Carver A. i wsp. Peryndopryl and indapamide reverse coronary microvascular remodeling and improve flow in arterial hypertension. *J. Hypertens*. 2011; 29: 364–372.
22. Debbabi H., Bonnin P., Levy B.I. Effects of blood pressure control with peryndopryl/indapamide on the microcirculation in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens*. 2010; 23: 1136–1143.