

# Antagoniści wapnia i indapamid w terapii nadciśnienia tętniczego

Relacja między wartościami ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) a chorobowością i umieralnością związana z chorobami układu sercowo-naczyniowego została ustalona w licznych badaniach klinicznych i metaanalizach [1]. Istnieje ciągły i niezależny związek między wysokością BP a występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych (udar mózgu, zawał serca, choroba tętnic obwodowych) [1, 2]. Opisywana zależność dotyczy wszystkich grup wiekowych pacjentów oraz grup etnicznych [3]. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej wynosi około 30–45% [4]. Wiadomo również, że terapia hipotensyjna redukuje ryzyko występowania incydentów sercowo-naczyniowych [4]. Jednocześnie stosowanie leków obniżających BP wpływa na regresję zmian narządowych, takich jak przerost lewej komory serca czy wydalanie białka z moczem, co wpływa na redukcję incydentów klinicznych zakończonych oraz niezakończonych zgonem [5, 6]. Wytyczne dotyczące postępowania z chorymi na nadciśnienie tętnicze z 2007 roku wskazywały na fakt, że niezależnie od wybranego leku, monoterapia może spowodować skuteczną redukcję BP tylko u ograniczonej liczby pacjentów, a większość będzie wymagała zastosowania terapii skojarzonej z dwóch lub więcej leków w celu uzyskania prawidłowej kontroli BP [7]. Autorzy aktualnych wytycznych wskazują na znaczną użyteczność leczenia skojarzonego i zadają pytanie, kiedy powinno ono stanowić już początkowy sposób leczenia [4]. W przypadku monoterapii i pojawienia się działań niepożądanych nie ma wątpliwości co do ich pochodzenia. Jednak w przypadku braku

skuteczności takiego postępowania próby znalezienia alternatywnej monoterapii wydają się żmudne i ostatecznie mogą wpłynąć negatywnie na przestrzeganie zaleceń dotyczących kontroli BP. Podstawowe potencjalne zalety, które wynikają z rozpoczęcia terapii od leczenia skojarzonego, to szybsza odpowiedź na leczenie, większa szansa na uzyskanie docelowego BP u pacjenta z wyjściowo wysokimi wartościami BP, mniejsze ryzyko zniechęcenia pacjenta w związku z częstymi zmianami sposobu terapii. W badaniu przeprowadzonym przez Walda i wsp. wykazano, że pacjenci poddani terapii skojarzonej rzadziej przerywali leczenie niż ci, u których stosowano jeden lek [8]. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi postępowania z pacjentami z nadciśnieniem tętniczym preferowane są następujące połączenia leków hipotensyjnych: antagoniści wapnia (CCB, *calcium channel blocker*) z diuretykami tiazydowymi, antagoniści wapnia z inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagoniści wapnia z antagonistami receptora angiotensynowego, inhibitory konwertazy angiotensyny z diuretykami tiazydowymi, antagoniści receptora angiotensynowego z diuretykami tiazydowymi. Zastosowanie połączeń leków hipotensyjnych w jednej tabletkę, u pacjentów z ustalonym dawkowaniem obu składników, przekłada się na poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych oraz kontrolę BP [9].

## Połączenie antagonisty wapnia z diuretykiem tiazydowymi

Istnieje grupa pacjentów, która nie odpowiada na odpowiednią redukcję BP po zastosowaniu leków blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron [10]. W związku z faktem, że wiele z mechanizmów nadciśnienia tętniczego jest nadal niewyjaśnionych, należy się zastanowić czy blokada osoczowej aktywności reniny jest zawsze optymalnym rozwiązaniem. Przykładowo u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Adres do korespondencji: dr n. med. Paweł Balsam  
I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa  
e-mail: pawel@balsam.com.pl

 Copyright © 2014 Via Medica, ISSN 1428–5851

i niską aktywnością reniny jej dodatkowa redukcja może nie przynieść zakładanych skutków [11].

W związku z tym, że większość pacjentów nie osiąga prawidłowej kontroli BP za pomocą monoterapii, łączenie CCB z diuretykiem jest wartościową alternatywą. W badaniach, w których oceniano połączenie CCB i diuretyku wykazano wpływ takiego schematu leczenia na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [12–16]. Zastanawiając się nad wyborem substancji czynnych w obrębie skojarzenia w CCB z diuretykiem, w przypadku CCB amlodipina wydaje się tzw. lekiem z wyboru [17]. Spośród leków moczopędnych autorzy polskich wytycznych dotyczących postępowania z pacjentami z nadciśnieniem tętniczym wskazują, że w terapii nadciśnienia tętniczego ogólnie powinny być preferowane preparaty tiazydopodobne (indpamid lub chlortalidon) [18].

### Przedstawiciel antagonistów wapnia — amlodipina

Amlodipina jest jednym z częściej stosowanych dihydropirydynowych CCB, co wynika z właściwości farmakokinetycznych oraz skuteczności hipotensyjnej i klinicznej potwierdzonej badaniami klinicznymi [17]. Amlodipina działa hipotensyjnie głównie poprzez zmniejszenie napięcia mięśni gładkich naczyń tętniczych, co skutkuje rozszerzeniem naczyń i spadkiem oporu obwodowego. Lek hamuje również proliferację komórek mięśniówki gładkiej, czyli procesu leżącego u podstaw patogenezy miażdżycy [19]. Charakteryzuje się długotrwałym efektem działania, który przekracza 24 godziny, co pozwala dawkować go raz dziennie.

Lek należy do jednych z najlepiej przebadanych cząsteczek o działaniu hipotensyjnym. Jednym z większych badań oceniających skuteczność amlodipiny było badanie *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) [20]. Celem badania było porównanie wpływu dwóch schematów leczenia: amlodipina + perindopril i atenolol + bendroflumetiazyd na częstość występowania zawałów serca niezakończonych zgonem oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Jako drugorzędowe punkty końcowe przyjęto: śmiertelność całkowitą, udary mózgu, pierwotne punkty końcowe bez niemych zawałów serca, wszystkie incydenty wieńcowe, wszystkie incydenty i interwencje sercowo-naczyniowe, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, epizody sercowe niezakończone zgonem i śmiertelne epizody sercowe. Do badania włączono ponad 19 000 pacjentów, których randomizowano do jednej z dwóch grup: pierwszej, w której rozpoczynano te-

rapię od amlodipiny, a w przypadku złej kontroli BP dołączano perindopril oraz drugiej, gdzie rozpoczynano terapię od atenololu, a w przypadku braku prawidłowej kontroli dołączano bendroflumetiazyd. Po obserwacji trwającej 5,5 roku komisja etyczna zakończyła badanie ze względu na istotnie większe korzyści w postaci redukcji śmiertelności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów stosujących schemat amlodipina + perindopril. Jednocześnie zaobserwowano korzyści z tego schematu w zakresie redukcji liczby nowych przypadków cukrzycy i występowania udarów mózgu. Podobne korzyści w zakresie rokowania pacjentów zaobserwowano w badaniu *Conduit Artery Function Evaluation* (CAFE), które przeprowadzono w irlandzkiej subpopulacji badania ASCOT [21]. Okazało się również, że przy podobnych wartościach BP i ciśnienia tętna, ocenianego na tętnicy ramiennej, wartości ciśnienia centralnego ocenianego w aorcie są istotnie niższe w grupie leczonej amlodipiną. Jednocześnie ustalono, że wartość ciśnienia centralnego silnie koreluje z wynikami w zakresie redukcji punktów końcowych. Jest to jedna z podnoszonych możliwych przyczyn przewagi (redukcja ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych) jednego schematu leczenia nad drugim schematem, mimo osiągnięcia podobnej redukcji BP mierzonego na obwodzie układu tętniczego.

W badaniu *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE) podjęto się sprawdzenia hipotezy, czy przy tej samej kontroli BP walsartan wpłynie na redukcję chorobowości i oraz śmiertelności z przyczyn sercowych w większym stopniu niż amlodipina u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [15]. Główny złożony punkt końcowy obejmował: nagły zgon sercowy, zakończony zgonem zawał serca, zgon podczas przeszłokórnej interwencji wieńcowej lub pomostowania aortalno-wieńcowego albo po nich, zgon z powodu niewydolności serca, zgon związany z niedawnym zawałem serca, niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, niezakończony zgonem zawał serca, zabiegi wykonywane w trybie nagłym w celu zapobieżenia zawałowi serca. Nie wykazano różnic w częstości występowania złożonego punktu końcowego oraz w zakresie śmiertelności ogólnej. W grupie z amlodipiną częściej uzyskiwano kontrolę BP niż w grupie z walsartanem (64% v. 58% pacjentów z prawidłową kontrolą BP). U pacjentów leczonych amlodipiną wystąpiło mniej zawałów serca niezakończonych zgonem ( $p = 0,02$ ) oraz obserwowano tendencję w kierunku mniejszej liczby udarów mózgu zakończonych i niezakończonych zgonem ( $p = 0,08$ ) niż u pacjentów leczonych walsartanem. Względna redukcja ryzyka zawału serca wyniosła

16% po ponad 5 latach obserwacji. Nie obserwowano różnic w zakresie rozpoznania zastoinowej niewydolności serca między badanymi grupami (12,4% w grupie z amlodipiną i 11,0% w grupie z walsartanem,  $p = 0,12$ ).

Z kolei w badaniu *Rationale and Design of the Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) oceniano odpowiedź na leczenie hipotensyjne benazeprilu z amlodipiną w porównaniu z benazeprilem z hydrochlorotiazylem [22]. Do badania włączono 11 462 pacjentów, z czego 5741 zrandomizowano do grupy przyjmującej benazepril z amlodipiną, a 5721 do grupy leczonej benazeprilem z hydrochlorotiazylem. Po 2,5 roku trwania badania docelową kontrolę BP w grupie benazeprilu z amlodipiną uzyskano u 81,7% badanych, a w grupie benazeprilu z hydrochlorotiazylem u 78,5% ( $p < 0,001$ ). W grupie przyjmującej amlodipinę zaobserwowano istotną statystycznie redukcję częstości zawałów serca zakończonych i niezakończonych zgonem (redukcja ryzyka względnego o 21,5%,  $p = 0,04$ ) oraz mniej przypadków rewaskularyzacji wieńcowej (redukcja ryzyka względnego o 13,9%,  $p = 0,04$ ).

Jako lek na nadciśnienie tętnicze, amlodipina cechuje się pozytywnym wpływem na częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych, co przy długim czasie działania sprawia, że lek jest dobrym wyborem w terapii hipotensyjnej. Dostępne wyniki badań wskazują na skuteczność kliniczną i optymalną tolerancję w terapii nadciśnienia tętniczego, w tym u osób w podeszłym wieku oraz z przewlekłymi chorobami płuc [18, 23]. Lek posiada neutralny profil metaboliczny, co jest istotne zwłaszcza wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z: otyłością, zaburzoną gospodarką lipidową lub cukrzycą [17].

### **Indapamid — diuretyk tiazydopodobny o neutralnym profilu metabolicznym**

Indapamid jest diuretykiem tiazydopodobnym o potwierdzonym w wielu badaniach klinicznych działaniu hipotensyjnym. Wcześniej indapamid stosowano w postaci tabletek o szybkim uwalnianiu, w dawce 2,5 mg, jednak takie rozwiązanie nie dawało całodobowego efektu hipotensyjnego oraz częściej prowadziło do hipokaliemii [24]. W związku z tym opracowano postać o powolnym uwalnianiu, w dawce 1,5 mg, co pozwala na uzyskanie lepszej kontroli BP przez całą dobę [24]. Indapamid jest lekiem o umiarkowanej aktywności natriuretycznej

— nie obserwowano zmian w wymiennej puli sodu, a wpływ na stężenie potasu jest mały [25, 26]. Dodatkowo lek redukuje odpowiedź na czynniki wazokonstrykcyjne, zmniejsza opór naczyniowy, zwiększa produkcję prostacyklin i wzmacnia odpowiedź wazodylatacyjną na bradykininę [25]. Efekt natriuretyczny w połączeniu z rozszerzaniem naczyń składają się na działanie hipotensyjne indapamidu. Dodatkowo w przypadku indapamidu, ale nie w przypadku pozostałych tiazydów, obserwowano redukcję skurczowego BP oraz zmniejszenie sztywności dużych naczyń tętniczych [27].

Indapamid wykazuje istotny efekt hipotensyjny. Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Baguet i wsp. wykazały, że lek powodował średnią redukcję BP o 22,2/11,7 mm Hg, podczas gdy hydrochlorotiazyd o 17,3/10,7 mm Hg. W tej samej analizie amlodipina również cechowała się znacznym potencjałem hipotensyjnym i redukowała BP o 16,4/11,2 mm Hg [28].

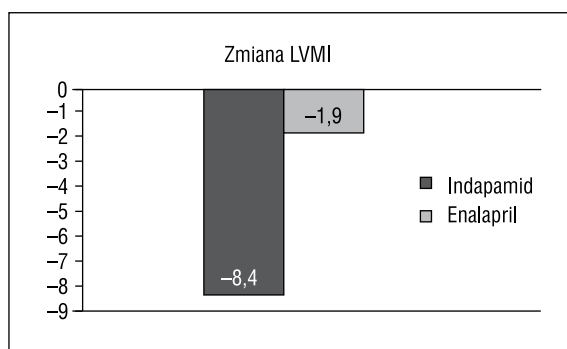
Ciekawe obserwacje dotyczące stosowaniu indapamidu pochodzą z badania *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET), które przeprowadzono u pacjentów po 80. roku życia. Celem badania była ocena wpływu podawania indapamidu o przedłużonym uwalnianiu na redukcję śmiertelności, częstości udarów mózgu oraz zmniejszenie częstości epizodów sercowo-naczyniowych [29]. Chorych randomizowano do grupy otrzymującej placebo oraz grupy leczonej indapamidem o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1,5 mg. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu były udar mózgu i zgon spowodowany udarem. Średnie skurczowe BP uległo redukcji o  $29,5 \pm 15$  mm Hg, a rozkurczowe BP o  $12,9 \pm 9,5$  mm Hg w grupie leczonej i odpowiednio o  $14,5 \pm 18,5$  mm Hg i  $6,8 \pm 10,5$  mm Hg w grupie otrzymującej placebo. Odnotowano 30-procentową istotną statystycznie redukcję częstości pierwszorzędownego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych indapamidem. W trakcie trwania 2-letniej obserwacji nie obserwowano istotnych różnic między grupami w zakresie stężenia potasu, kwasu moczowego, glukozy i kreatyniny w osoczu krwi. Obserwacje z tego badania potwierdzają neutralny profil metaboliczny indapamidu. Natomiast w badaniu *Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation* (ADVANCE), którym objęto pacjentów z cukrzycą typu 2 z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka tej choroby [30], oceniano wpływ terapii perindoprilem i indapamidem na wystąpienie powikłań makro- i mikronaczyniowych. Pacjentów losowo przydzielano do jednej z dwóch

grup terapeutycznych: perindopril z indapamidem lub placebo. Na koniec obserwacji wartości glikemii, hemoglobiny glikowanej, cholesterolu całkowitego i we frakcji HDL nie różniły się między grupami. Uzyskano istotną redukcję ryzyka wystąpienia powikłań makro- i mikronaczyniowych w grupie leczonej (redukcja ryzyka względnego o 9%, wynik był niezależny od wieku, płci, wartości BP, obecności nadciśnienia tętniczego w wywiadzie). W grupie z interwencją istotnie zmniejszyło się ryzyko wystąpienia nerkowych powikłań cukrzycy (nowo rozpoznana nefropatia lub nasilenie już istniejącej, mikroalbuminuria). Zaobserwowano istotną redukcję śmiertelności całkowitej o 14% oraz redukcję częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych o 18%.

### Indapamid w ochronie narządowej

Poza działaniem hipotensyjnym indapamidem, udowodniono również jego potencjał w ochronie narządowej: redukcji masy lewej komory serca czy zmniejszaniu albuminurii. W badaniu *Natrilix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria* (NESTOR), do którego włączono 570 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i albuminurią, wykazano, że stosowanie indapamidem o powolnym uwalnianiu w dawce 1,5 mg było tak samo skuteczne w redukcji mikroalbuminurii, jak przyjmowanie enalaprilu [31]. Jednocześnie uzyskano zmniejszenie stosunku albumina/kreatynina zarówno w grupie leczonej indapamidem o przedłużonym uwalnianiu, jak i leczonej enalaprilem. W innym randomizowanym i podwójnie zaślepionym badaniu porównywano skuteczność enalaprilu i indapamidem o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cechami przerostu lewej komory serca [32]. Wyniki badania wykazały, że indapamid o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1,5 mg był bardziej skuteczny w redukcji wskaźnika masy lewej komory (LVMI, *left ventricle mass index*) niż enalapril w dawce 20 mg. Indapamid spowodował istotną statystycznie redukcję LVMI ( $-8,4 \pm 30,5$  g/m<sup>2</sup> względem wartości wyjściowych,  $p < 0,001$ ), natomiast enalapril w dawce 20 mg nie spowodował istotnej statystycznie zmiany ( $-1,9 \pm 28,3$  g/m<sup>2</sup>;  $p$  — bez istotności statystycznej) (ryc. 1).

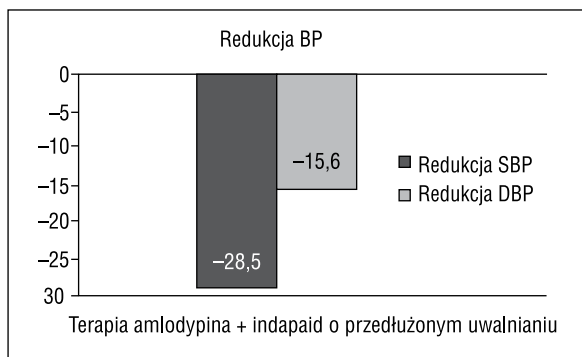
Korzystne dla amlodipiny i indapamidem są też wyniki badania *Natrilix SR Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients* (X-CELLENT ABPM), w którym oba leki redukowały dobową zmienność BP [33].



**Rycina 1.** Zmiana wskaźnika masy lewej komory (LVMI) podczas leczenia indapamidem i enalaprilem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca

Zmienność BP w ciągu doby jest jednym z czynników ryzyka wystąpienia udarów mózgu i innych incydentów sercowo-naczyniowych [34]. W badaniu porównywano wpływ indapamidem o przedłużonym uwalnianiu, amlodipiny, kandesartanu i placebo na dobowe wartości BP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Wszystkie trzy badane leki powodowały istotną statystycznie redukcję BP, ale tylko indapamid o przedłużonym uwalnianiu i amlodipina charakteryzowały się istotnym statystycznie zmniejszeniem dobowej zmienności BP. Ostatecznie badacze sugerują, że łączne stosowanie amlodipiny i indapamidem o przedłużonym uwalnianiu może dodatkowo zoptymalizować terapię hipotensyjną.

W kwietniu 2014 roku w czasopiśmie „PLOS ONE” ukazały wyniki badania *Effects of a Fixed Combination of Indapamide sustained-release with amlodipine on blood pressure in hypertension* (EFFICIENT), którego celem była ocena skuteczności połączenia indapamidem o przedłużonym uwalnianiu i amlodipiny w jednej tabletkę w terapii nadciśnienia tętniczego. Do badania włączono pacjentów ze źle kontrolowanym BP podczas leczenia antagonistą wapnia oraz nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia [35]. Wszyscy pacjenci otrzymywali jedną tabletkę zawierającą indapamid w dawce 1,5 mg o przedłużonym uwalnianiu oraz amlodipinę w dawce 5 mg. Wyjściowa średnia wartość BP dla 196 pacjentów włączonych do badania wynosiła 160,2/97,9 mm Hg. Po 45 dniach terapii średnia wartość skurczowego BP uległa redukcji o 28,5 mm Hg, a rozkurczowego o 15,6 mm Hg (ryc. 2). Prawidłową kontrolę BP ( $< 140/90$  mm Hg) osiągnięto u 85% pacjentów. Jedynie u 3 pacjentów (2%) zaobserwowano działania niepożądane, podczas gdy 99% pacjentów stosowało terapię. Autorzy podsumowali, że stałe połączenie indapamidem o przedłużonym uwalnianiu i amlodipiny było zarówno skuteczne, jak i bezpieczne.



**Rycina 2.** Redukcja ciśnienia tętniczego (BP) podczas terapii stałym połączeniem amlodypiny i indapamidu o przedłużonym uwalnianiu. SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

## Podsumowanie

Chociaż podstawą terapii nadciśnienia tętniczego jest redukcja BP, to należy jednak zwrócić uwagę na pozostałe efekty działania leków hipotensyjnych. W przypadku połączenia amlodypiny i indapamidu o przedłużonym uwalnianiu mamy do czynienia z substancjami, które oprócz redukcji BP wpływają również na powikłania nadciśnienia tętniczego, ochronę narządów oraz poprawiają rokowanie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Jednocześnie aktualne wytyczne postępowania z pacjentami z nadciśnieniem tętniczym umieściły terapię skojarzoną antagonistą wapnia i lekiem moczopędnym w grupie połączeń preferowanych.

## Piśmiennictwo

- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
- Britton K.A., Gaziano J.M., Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11: 1129–1134.
- Lawes C.M., Rodgers A., Bennett D.A. i wsp. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J. Hypertens.* 2003; 21: 707–716.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. 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: 2159–2219.
- Devereux R.B., Wachtell K., Gerds E. i wsp. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350–2356.
- Ibsen H., Olsen M.H., Wachtell K. i wsp. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45: 198–202.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1751–1762.
- Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am. J. Med.* 2009; 122: 290–300.
- Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.
- Thoenes M., Neuberger H.R., Volpe M., Khan B.V., Kirch W., Bohm M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J. Hum. Hypertens.* 2010; 24: 336–344.
- Safar M.E., Blacher J. Thiazide-like/calcium channel blocker agents: a major combination for hypertension management. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2014; Aug 28 [Epub ahead of print].
- Morgan T.O., Anderson A.I., MacInnis R.J. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 241–247.
- Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M. i wsp. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–2427.
- Liu L., Zhang Y., Liu G. i wsp. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2157–2172.
- Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. i wsp. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
- Matsuzaki M., Ogihara T., Umemoto S. et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J. Hypertens.* 2011; 29: 1649–1659.
- Barylski M. Skuteczność amlodypiny w terapii nadciśnienia tętniczego — dowody mówią same za siebie. *Choroby Serca i Naczyń* 2012; 9: 17.
- Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K., Tykarski A., Dziwura A. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 27.
- Mason R.P., Marche P., Hintze T.H. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists: ancillary actions of amlodipine. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 2155–2163.
- Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. 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: 895–906.
- Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. i wsp. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.

22. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. i wsp. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *New Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417–2428.
23. Levine C.B., Fahrbach K.R., Frame D. i wsp. Effect of amlodipine on systolic blood pressure. *Clin. Ther.* 2003; 25: 35–57.
24. Ambrosioni E., Safar M., Degaute J.P. i wsp. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. European study group. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1677–1684.
25. Waeber B., Rotaru C., Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2012; 13: 1515–1526.
26. Plante G.E., Dessurault D.L. Hypertension in elderly patients. A comparative study between indapamide and hydrochlorothiazide. *Am. J. Med.* 1988; 84: 98–103.
27. Cappuccio F.P., Markandu N.D., Sagnella G.A. i wsp. Effects of amlodipine on urinary sodium excretion, renin-angiotensin-aldosterone system, atrial natriuretic peptide and blood pressure in essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1991; 5: 115–119.
28. Baguet J.P., Legallicier B., Auquier P., Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clin. Drug Investig.* 2007; 27: 735–753.
29. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. i wsp. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887–1898.
30. Patel A., Group A.C., MacMahon S. i wsp. 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: 829–840.
31. Marre M., Puig J.G., Kokot F. i wsp. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1613–1622.
32. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F. i wsp. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J. Hypertens.* 2000; 18: 1465–1475.
33. Zhang Y., Agnoletti D., Safar M.E., Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension* 2011; 58: 155–160.
34. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. i wsp. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.
35. Jadhav U., Hiremath J., Namjoshi D.J. i wsp. 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: e92955.