

Rola preparatów będących połączeniem małych dawek leków hipotensyjnych w aspekcie najnowszych zaleceń dotyczących terapii nadciśnienia tętniczego

Andrzej Januszewicz, Mariola Pęczkowska

Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie

Pomimo stałego postępu, jaki dokonuje się w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, dane epidemiologiczne dotyczące omawianej choroby są wciąż niezadowolające. Realizowane przez Rywika i wsp. w ramach programu Pol-MONICA badania populacji Warszawy wykazały, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym nadciśnienie pozostaje niewykryte u 40% osób, u 27% jest wykryte, lecz nie wdraża się leczenia hipotensyjnego, zaś u 27% chorych ze stwierdzonym nadciśnieniem i włączonym leczeniem nie uzyskuje się skutecznego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Na podstawie wyników programu Pol-MONICA z 1993 roku przyjmuje się, że tylko u 6% chorych z rozpoznaniem i leczonym nadciśnieniem tętniczym uzyskuje się w toku leczenia zadowalający efekt hipotensyjny [1].

Zasługuje na podkreślenie, że niekorzystna tendencja odnośnie powodzenia leczenia hipotensyjnego obserwowana jest również w Stanach Zjednoczonych i krajach Europy Zachodniej. Wyniki dużego programu *National Health and Nutrition Survey* (NHANES), realizowanego w Stanach Zjednoczonych w trzech etapach w latach 1976–1980, 1980–1991 oraz 1991–1994, wskazują na wciąż niezadowolające dane odnośnie wykrywalności i leczenia nadciśnienia tętniczego [2].

Z przeprowadzonych badań wynika, że w 1994 roku w Stanach Zjednoczonych w ogólnej populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym 68% osób było świadomych choroby, leczonych hipotensyjnie było

53% pacjentów, zaś zadowalającą kontrolę ciśnienia tętniczego w toku terapii nadciśnienia tętniczego (< 140/90 mm Hg) uzyskano u 27% chorych [2].

Natomiast w opublikowanych w 1999 roku wynikach amerykańskich badań epidemiologicznych, przeprowadzonych w stanie Minnesota, stwierdzono, że 38,7% chorych z nadciśnieniem tętniczym nie było świadomych choroby, zaś tylko u 16,6% leczonych chorych z nadciśnieniem tętniczym uzyskano zadowalającą kontrolę ciśnienia tętniczego [3].

Badania brytyjskie *Health Survey* z 1994 roku wskazują, że 40% chorych z nadciśnieniem tętniczym było świadomych choroby, leczenie hipotensyjne prowadzono u 26% pacjentów, zaś tylko u 6% chorych z leczonym nadciśnieniem tętniczym uzyskano zadowalającą kontrolę ciśnienia tętniczego [1, 4].

Wyłania się pytanie, jakie są przyczyny wciąż niezadowolającej skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego? Dotychczasowe obserwacje wskazują, że u wysokiego odsetka chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym zawodzi leczenie pojedynczym lekiem hipotensyjnym, oddziaływającym na jeden element złożonej patogenezы nadciśnienia tętniczego, nawet gdy wykorzystana jest jego pełna dawka. Wynika to przede wszystkim ze złożonej patogenezы nadciśnienia tętniczego [5, 6].

Stosunkowo mała efektywność leczenia nadciśnienia tętniczego za pomocą jednego leku we właściwej dawce wynika również z faktu, że preparaty z poszczególnych grup leków charakteryzują się porównywalną skutecznością hipotensyjną i zastosowane w monoterapii nie u wszystkich chorych doprowadzą do pożądanego obniżenia ciśnienia krwi.

Oznacza to, że lek hipotensyjny zastosowany w monoterapii obniży ciśnienie skurczowe i rozkurczowe odpowiednio o około 10 mm Hg i 5 mm Hg.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Andrzej Januszewicz

Klinika Nadciśnienia Tętniczego IK

ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa

Nadesłano: 20.03.2000 r. Przyjęto do druku: 10.04.2000 r.

Tłumaczy to fakt, że u chorego z ciśnieniem tętniczym wynoszącym np. 160/95 mm Hg nie zawsze uda się skutecznie obniżyć ciśnienie krwi za pomocą jednego leku.

Natomiast u tego samego pacjenta leczenie za pomocą połączenia dwóch preparatów w małych dawkach ma znacznie większe szanse powodzenia, bowiem skojarzenie dwóch leków o odmiennych, addycyjnych mechanizmach działania powoduje większe obniżenie zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego — średnio o 20 mm Hg i 10 mm Hg.

Innym powodem niezadowolającej skuteczności terapii nadciśnienia tętniczego jest brak właściwej współpracy pomiędzy chorym a lekarzem. Zjawisko to, określane w języku anglosaskim jako *compliance*, jest pojęciem określającym również powodzenie terapii na podstawie odsetka pacjentów kontynuujących leczenie hipotensyjne.

Dotychczasowe badania wskazują, że brak właściwej współpracy pomiędzy chorym a lekarzem jest obserwowany u około 30–50% pacjentów. Niedawno zakończone badania brytyjskie, przeprowadzone u ponad 10 000 chorych z nadciśnieniem i nowo wdrożonym leczeniem, wskazują, że ponad 50% pacjentów rezygnuje z przyjmowania leku hipotensyjnego lub zamienia go na preparat z innej grupy [1, 4, 7].

Do przyczyn prowadzących do niewłaściwej współpracy pomiędzy pacjentem a lekarzem należy zazwyczaj bezobjawowy przebieg nadciśnienia tętniczego oraz konieczność długotrwałego prowadzenia terapii (często przez całe życie chorego). Ważnym elementem nowoczesnego podejścia do chorego z nadciśnieniem jest konieczność jednoczesnego prowadzenia leczenia nefarmakologicznego, do którego zasad stosuje się jednak stosunkowo niewielki odsetek pacjentów.

Nie bez znaczenia jest fakt, że zalecany schemat leczenia jest często złożony, wiąże się z koniecznością systematycznych wizyt u lekarza. Powodem zaniechania leczenia są również objawy niepożądane leku, niekiedy uciążliwe dla pacjenta [1, 8–10].

Z tego powodu w ostatnich latach dużą uwagę przywiązuje się do czynników polepszających współpracę chorego z lekarzem prowadzącym terapię nadciśnienia tętniczego. Należy do nich przede wszystkim maksymalne uproszczenie sposobu leczenia — jest to możliwe dzięki preparatom o wydłużonym czasie działania hipotensyjnego, przyjmowanym raz dziennie. Dotychczasowe obserwacje kliniczne wskazują, że gdy lek przyjmowany dotychczas 3 razy dziennie zamieniany jest na podawany 1 dziennie preparat z tej samej grupy, ale o wydłu-

żonym czasie działania, powodzenie leczenia wzrasta z 59% do 84%. Podkreśla się również konieczność indywidualnego doboru leku hipotensyjnego oraz umiejętne skojarzenie dwóch leków hipotensyjnych lub zastosowanie preparatu złożonego. Od lekarza oczekuje się także prostego wytłumaczenia podłoża choroby oraz rodzaju stosowanej terapii [22].

W ostatnich latach w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego osiągnięto znaczny postęp — wprowadzono do użycia klinicznego nowe preparaty o ciekawych właściwościach i mechanizmach działania hipotensyjnego. Omawiając nowoczesne zasady leczenia nadciśnienia tętniczego, nie można pominąć roli, jaką odgrywają szeroko zakrojone wielośrodkowe programy, oceniające wpływ poszczególnych grup leków hipotensyjnych na powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego oraz częstość epizodów sercowo-naczyniowych. Należy w tym miejscu podkreślić, że do trwających programów włączono chorych z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej, ze współistniejącą cukrzycą oraz zaburzeniami lipidowymi [1, 11, 13].

Wyniki zakończonych badań wpłynęły na zalecenia dotyczące zasad terapii nadciśnienia tętniczego, opracowywane przez ekspertów w dziedzinie nadciśnienia tętniczego w Stanach Zjednoczonych i w Europie.

Należy przede wszystkim podkreślić miejsce ogłoszonego na początku 1999 roku raportu *World Health Organization* (WHO) i *International Society of Hypertension* (ISH), który zawiera szczegółowe i wszechstronne omówienie problemów związanych z prewencją i leczeniem nadciśnienia tętniczego. Zalecenia WHO/ISH w dużym stopniu nawiązują do raportu wydanego przez obydwie organizacje w 1993 roku oraz w wielu częściach są zbieżne z VI Raportem JNC, opublikowanym w 1997 roku [2, 11, 14].

Niewątpliwą zaletą raportu WHO/ISH jest uwzględnienie nowych i zakończonych już programów klinicznych, jak Syst-Eur, ELITE, a zwłaszcza HOT, które w dużym stopniu wpływają na zmiany w podejściu do terapii nadciśnienia tętniczego. Należy również wspomnieć o zaleceniach *British Society of Hypertension*, które ukazały się pod koniec 1999 roku [11, 15].

Ocena poszczególnych zaleceń i ich odrębności pozwala na prześledzenie zmian, do których doszło na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat w odniesieniu do poszczególnych grup leków hipotensyjnych i ich wyboru jako preparatów pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

W zaleceniach amerykańskich JNC VI z 1997 roku, podobnie jak i w V Raporcie JNC opublikowa-

nym w 1993 roku, podkreślono znaczenie leków moczopędnych i β -adrenolitycznych jako preparatów pierwszego rzutu w farmakoterapii niepowikłanego nadciśnienia tętniczego. Położono jednak znacznie większy nacisk na indywidualizację leczenia, dopuszczając możliwość stosowania innych leków, a zwłaszcza inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów wapnia czy antagonistów receptorów angiotensyny II, w szczególnych sytuacjach uzasadniających wybór określonego preparatu. W sytuacji, gdy zawodzi monoterapia lekiem zastosowanym we właściwej dawce, proponuje się dodanie preparatu z innej grupy, zwłaszcza leku moczopędnego. Wówczas po raz pierwszy zwrócono uwagę, że wśród leków pierwszego rzutu można stosować preparaty będące połączeniem małych dawek leków hipotensyjnych (ryc. 1) [2].

Podkreśla się zalety leków hipotensyjnych o długim okresie działania, co pozwala na równomierne obniżenie ciśnienia krwi przy znacznie mniej wyrażonych działaniach niepożądanych. Ich zaletą jest możliwość stosowania w jednorazowej dawce dziennej, co znacznie upraszcza leczenie i zapewnia lepszą współpracę pacjenta. Duże znaczenie ma fakt, aby stosowane preparaty zmniejszały wzrost ciśnienia krwi w godzinach rannych, związany z większą częstością powikłań sercowo-naczyniowych [2].

Natomiast na podstawie raportu WHO/ISH z 1999 roku do preparatów stosowanych w monoterapii łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia tętniczego zaliczono leki moczopędne, leki blokujące receptory β -adrenergiczne, leki blokujące receptory α -adrenergiczne, antagonistów wapnia, inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptorów angiotensyny II. Autorzy zaleceń uznali, że ta ostatnia przedstawiona grupa leków hipotensyjnych odznacza się dobrą tolerancją i małą częstością działań niepożądanych, a dotychczasowe doświadczenie jest wystarczające do włączenia antagonistów receptorów angiotensyny II do leków pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia. W sytuacji, gdy zawodzi monoterapia lekiem zastosowanym we właściwej dawce, proponuje się dodanie preparatu z innej grupy, zwłaszcza leku moczopędnego [2].

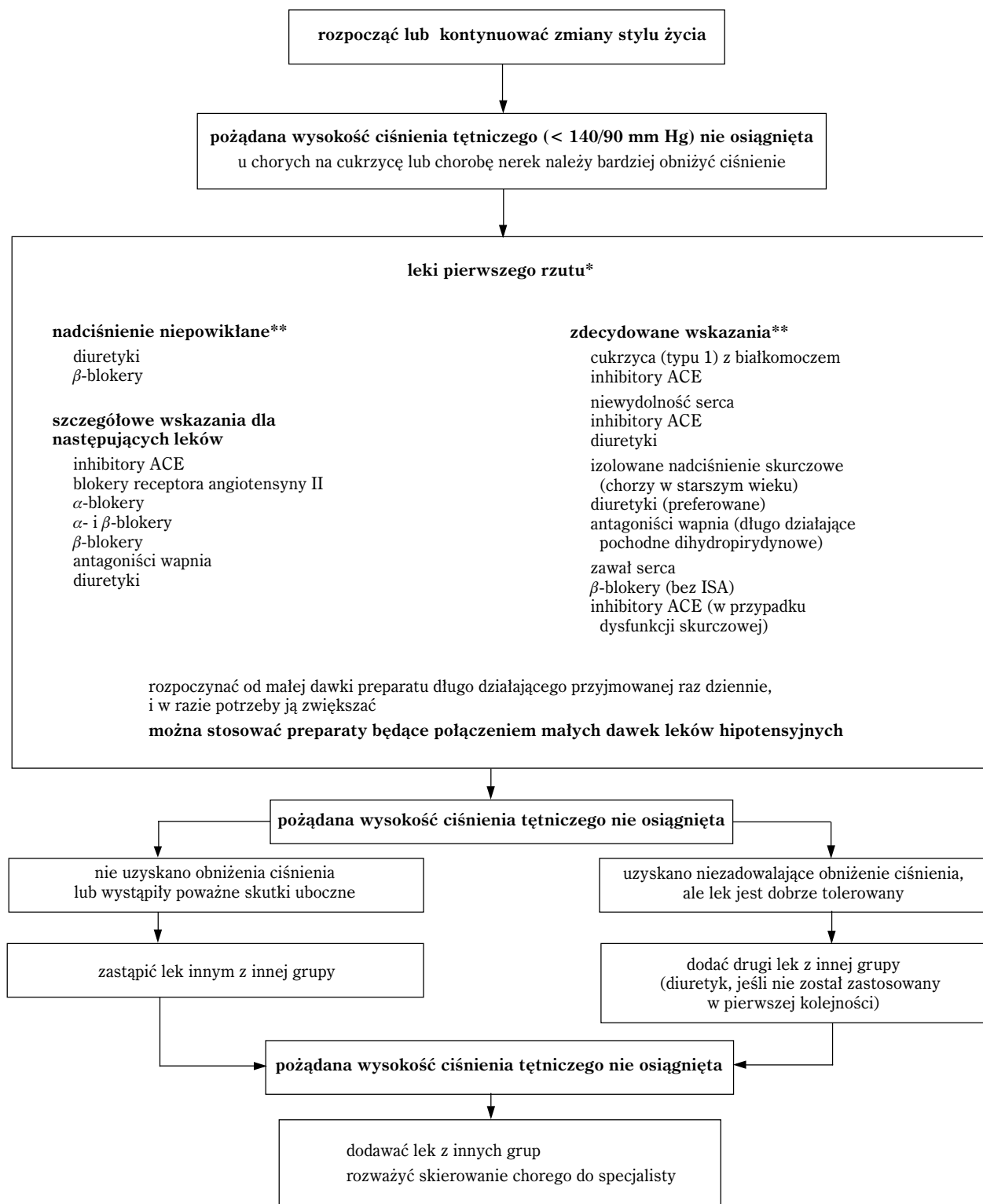
Raport WHO/ISH zwraca uwagę, że wszystkie wymienione grupy leków hipotensyjnych posiadają porównywalną skuteczność hipotensyjną, zaś podstawową odróżniającą je cechą jest odmienna częstość działań niepożądanych. Stwierdzono, że nawet preparaty nowych generacji, zajmujące ugruntowane miejsce w leczeniu nadciśnienia tętniczego, mają zarówno zalety, jak i wady ograniczające ich stosowanie.

Zdaniem autorów raportu nowoczesne postępowanie terapeutyczne powinno z jednej strony prowadzić do uzyskania trwałego efektu hipotensyjnego, z drugiej zaś — korygować zaburzenia hemodynamiczne i metaboliczne związane z rozwojem nadciśnienia tętniczego. Dotyczy to zwłaszcza chorych z przerostem mięśnia serca, zaburzoną przemianą lipidową i węglowodanową, insulinoopornością czy mikroalbuminurią, będącą wczesnym objawem uszkodzenia nerek spowodowanego nadciśnieniem. Dlatego tak ważne jest, aby nowoczesne leki hipotensyjne były obojętne metabolicznie i nie oddziaływały niekorzystnie na przemianę lipidową oraz węglowodanową. Jak już wspomniano, dużą zaletą jest ich wpływ na zahamowanie powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego, a zwłaszcza na cofanie się przerostu mięśnia serca i korzystne działanie na podatność ściany dużych naczyń oraz wpływ na przebudowę drobnych tętniczek warunkujących wysokość oporu obwodowego [16, 17].

Raport WHO/ISH podkreśla znaczenie właściwego kojarzenia leków hipotensyjnych w sytuacji, gdy zawodzi monoterapia nadciśnienia. Do szczególnie korzystnych połączeń lekowych zaliczono skojarzenia z preparatami zawierającymi małą dawkę diuretyku, który zwiększa efekt hipotensyjny drugiego leku, nie wywołując niekorzystnych działań metabolicznych [2].

W ostatnich latach w Europie oraz w Stanach Zjednoczonych wzrasta dostępność i częstość stosowania preparatów będących połączeniem małych dawek leków hipotensyjnych, które mogą być wykorzystane jako leki pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego. Uważa się bowiem, że ze względu na wieloczynnikową patogenezę nadciśnienia pierwotnego uzasadniona jest farmakologiczna ingerencja w dwa różne układy regulujące wysokość ciśnienia tętniczego [18–21].

Korzyści wynikające z tego sposobu leczenia nadciśnienia tętniczego podkreśla VI Raport JNC opublikowany w 1997 roku. Jak już wspomniano, zwrócono wówczas po raz pierwszy uwagę, że wśród leków pierwszego rzutu można stosować preparaty będące połączeniem małych dawek leków hipotensyjnych. Jednocześnie zaznaczono, że umiejętnie kojarzone leki, wchodząc w skład preparatu będącego połączeniem małych dawek leków hipotensyjnych, powinny wpływać na odmiennie mechanizmy odpowiedzialne za regulację wysokości ciśnienia tętniczego. Pozwala to zwiększyć odsetek chorych reagujących na stosowane leczenie, przy zmniejszeniu ryzyka wystąpienia zależnych od większych dawek działań niepożądanych. Podkreślane jest zwłaszcza wykorzystanie diuretyku, któ-



* jeśli nie ma przeciwwskazań

** na podstawie wyników kontrolowanych badań do specjalisty

Ryc. 1. Algorytm leczenia nadciśnienia tętniczego według szóstego raportu *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*.

Fig. 1. Algorithm for the treatment of hypertension from The sixth Report of *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*.

ry nawet w małej dawce zwiększa skuteczność innych preparatów [22–24].

Również w zaleceniach WHO/ISH z 1999 roku omówiono zalety preparatów zawierających dwa leki o różnych mechanizmach działania w małych dawkach, co zapewnia ich większą skuteczność hipotensyjną przy jednoczesnym zmniejszeniu działań niepożądanych.

Pierwsze preparaty z omawianej grupy pojawiły się na rynku farmaceutycznym w latach 60. — będąc połączeniem metyldopy z diuretykiem czy rezerpiny, hydralazyny z lekiem moczopędnym. Stanowiły one wówczas wartościowe uzupełnienie leczenia nadciśnienia tętniczego, odznaczając się skutecznością hipotensyjną, ale jednocześnie nie były pozbawione działań niepożądanych [1].

W następnych latach wprowadzano połączenia dwóch różnych leków hipotensyjnych o długim czasie działania i korzystnych własnościach w odniesieniu do profilu metabolicznego i wpływie na powikłania narządowe nadciśnienia. Przykładem mogą być preparaty będące połączeniem inhibitora konwertazy angiotensyny i diuretyku, inhibitora konwertazy angiotensyny i długo działającego antagonisty wapnia czy antagonisty receptora angiotensyny II i leku moczopędnego [1].

Należy jednak zaznaczyć, że zazwyczaj dawki każdego z dwóch preparatów nie odbiegały od stosowanych przy podawaniu każdego z osobna. Do ograniczeń w stosowaniu omawianych preparatów złożonych należy podawanie stałych dawek dwóch różnych leków przy braku możliwości modyfikacji dawki jednego z preparatów [25, 26].

Dlatego postępowaniem było wprowadzenie pod koniec lat 90. preparatów będących połączeniem małych dawek leków hipotensyjnych. Należy podkreślić zalety preparatów złożonych, będących połączeniem β -blokerów i diuretyku, a zwłaszcza małej dawki inhibitora konwertazy angiotensyny i leku moczopędnego. W tym ostatnim skojarzeniu obydwa leki zastosowane w małej dawce na różnej drodze wpływają na układ renina-angiotensyna, co dzięki addyjnemu działaniu korzystnie zwiększa ich efekt hipotensyjny, a zarazem zmniejsza częstość działań niepożądanych. Jest również interesujące, że dochodzi do wzajemnego oddziaływania obydwu preparatów — wzrost aktywności omawianego układu pod wpływem leku moczopędnego jest ograniczany przez wpływ inhibitora konwertazy angiotensyny [22–24, 27].

Obecnie w Polsce na rynku farmaceutycznym pojawił się nowy lek hipotensyjny zawierający dwa związki o różnych mechanizmach działania w ma-

łych dawkach, a będący połączeniem peryndoprylu w dawce 2 mg z małą dawką indapamidu odpowiadającą 0,625 mg. Należy podkreślić, że dawki poszczególnych leków zostały dobrane na podstawie badań klinicznych, które wykazały dużą skuteczność tych połączeń w terapii pierwszego rzutu nadciśnienia tętniczego przy dobrej tolerancji przez chorych [28, 29].

Jakie są korzyści dla chorego z nadciśnieniem wynikające ze stosowania preparatów zawierających dwa leki o różnych mechanizmach działania w małych dawkach? Istnieją podstawy, aby sądzić, że ich stosowanie prowadzi do polepszenia zarówno współpracy chorego z lekarzem prowadzącym terapię nadciśnienia tętniczego, jak i zwiększa tolerancję leku przez pacjenta. Dotyczy to również starszych chorych z nadciśnieniem tętniczym [21].

Jak już wspomniano, możliwość stosowania dwóch leków w małych dawkach zmniejsza częstość objawów ubocznych. Ponadto omawiany sposób leczenia nadciśnienia tętniczego charakteryzuje skuteczność hipotensyjna wyższa niż przy stosowaniu osobno poszczególnych leków, jak również obudwa leki odznaczają się korzystnym efektem metabolicznym oraz pozytywnym wpływem na regresję powikłań narządowych nadciśnienia.

Należy nadmienić, że obecnie ten sposób terapii zajmuje ważne miejsce w leczeniu nadciśnienia tętniczego, czego potwierdzeniem może być odsetek przepisywania preparatów łączonych u około 10–15% wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym w Stanach Zjednoczonych [27].

Podsumowując, należy zaznaczyć, że wprowadzenie preparatów zawierających dwa leki o różnych mechanizmach działania w małych dawkach może stworzyć nowe możliwości terapii nadciśnienia tętniczego i zgodnie z poglądem wyrażanym przez Zanchettiego może zapewnić właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego wraz z jak najmniejszym odsetkiem działań niepożądanych dla najszerszej grupy chorych z nadciśnieniem tętniczym, przy jednocześnie korzystnym wpływie na regresję powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego [26].

Kończąc można wyrazić przypuszczenie, że w niedalekiej przyszłości pojawią się nowe preparaty z omawianej grupy, będące na przykład połączeniem inhibitora konwertazy z inhibitorem obojętnej endopeptydazy, co z jednej strony prowadzić będzie do zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna, z drugiej zaś — do zwiększenia stężenia w osoczu przedsiorkowego peptydu natriuretycznego, hormonu o działaniu naczyniorozszerzającym [11].

Piśmiennictwo

1. Berlowitz D.R., Ash A.S., Hickey E.C. i wsp. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1957–1963.
2. Chalmers J. Efficacy and acceptability of the fixed low dose perindopril-indapamide combination as first-line therapy in hypertension. *Eur. Heart J.*, supl. L; 1999: L20–L25.
3. Epstein M., Bakris G. Newer approaches to antihypertensive therapy. Use of fixed dose combination therapy. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 1969–1978.
4. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization -International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 1: 151–183.
5. Hansson L., Zanchetti A, Carruthers S.G. i wsp. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment Trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
6. Hilleman D.E., Ryschon K.L., Mohiuddin S.M. i wsp. Fixed-dose combination vs monotherapy in hypertension : a meta-analysis evaluation. *J. Hum. Hypertens.* 1999; 13: 477–483.
7. Januszewicz W., Sznajderman M., Szczepańska-Sadowska E. *Nadciśnienie Tętnicze*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1993
8. Januszewicz W., Sznajderman M., Szczepańska-Sadowska E., Januszewicz A. (red). *Nadciśnienie Tętnicze*. *Medycyna Praktyczna: w druku.*
9. Januszewicz A. *Nadciśnienie tętnicze. Zarys patogenety, diagnostyki i leczenia.* *Medycyna Praktyczna, Kraków 1997*
10. Januszewicz A. *Nadciśnienie Tętnicze. Poradnik dla lekarza praktyka.* *Medycyna Praktyczna, Kraków 1998.*
11. Januszewicz A. *Nadciśnienie Tętnicze — pytania i odpowiedzi.* *Medycyna Praktyczna: w druku.*
12. Jones J.K., Gorkin L., Lian J.F. i wsp. Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population. *BMJ* 1995; 311: 293–295.
13. Kaplan N.M. *Clinical hypertension.* Williams and Wilkins, Baltimore 1998.
14. Kaplan N.M. Low dose combinations in the treatment of hypertension: theory and practice. *J. Hum. Hypertens.* 1999; 13: 707–710.
15. Mancia G., Failla M., Grappiolo A. i wsp. Present and future role of combination treatment in hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31, supl 2: S41–S44.
16. Mancia G., Grassi G. Rationale for the use of a fixed combination in the treatment of hypertension. *Eur. Heart J.*, supl. L, 1999: L14–L19.
17. McClellan K.J., Markham A. Perindopril 2 mg/Indapamide 0.625 mg. Fixed low-dose combination. *Drugs* 1999; 58: 297–302.
18. Meissner I., Whisnant J.P., Sheps S.G. i wsp. Detection and control of high blood pressure in the community. Do we need a wake-up call? *Hypertension* 1999; 34: 466–471.
19. *Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym. Aktualne (1999) wytyczne WHO/ISH.* *Med. Praktyczna* 1999; 5: 15–68.
20. Prisant L.M., Weir M.R., Papademetriou V. i wsp. Low dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment. *Am. Heart J.* 1995; 130: 359–366.
21. Sever P. The heterogeneity of hypertension: why doesn't every patient respond to every antihypertensive drug? *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31, supl. 2: S1–S4.
22. Sever P.S. The heterogeneity of hypertension. *Eur. Heart J.* 1999; supl. L: L10–L13.
23. Sznajderman M., Januszewicz W. Cybulska I. *Leczenie nadciśnienia tętniczego*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998.
24. Sznajderman M. *Leczenie nadciśnienia tętniczego w świetle obecnych zaleceń.* *Terapia i Leki* 1998, 24, 113–122.
25. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 2413–2446.
26. Waeber B., Brunner H.R. Combination antihypertensive therapy: does it have a role in rational therapy? *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 131S–137S.
27. Weber M.A. Strategies for improving blood pressure control. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 85–87.
28. Weir M.R. The rationale for combination versus single entity therapy in hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 163S–169S.
29. Zanchetti A. Contribution of fixed low-dose combinations to initial therapy in hypertension. *Eur. Heart J.* 1999; supl. L: L5–L9.