

Miejsce preparatów złożonych z inhibitora konwertazy angiotensyny oraz antagonisty wapnia w terapii nadciśnienia tętniczego

Fixed-dose combinations of antihypertensive agents
— angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium-channel blocker
— in hypertensive therapy

Krzysztof Myrda, Piotr Buchta, Mariusz Gąsior

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze rozpoznaje się u około 1/3 dorosłej populacji polskiej. Prawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego wiąże się z obniżeniem ryzyka występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Do uzyskania optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego często konieczne jest wdrożenie terapii kilkoma lekami przeciwnadciśnieniowymi.

W niniejszym artykule autorzy podjęli próbę przeglądu aktualnego piśmiennictwa dotyczącego zastosowania preparatów złożonych z inhibitora konwertazy angiotensyny oraz antagonisty wapnia w terapii nadciśnienia tętniczego.

Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (6), 309–314

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, preparaty złożone, inhibitor konwertazy angiotensyny, antagonistą wapnia

ABSTRACT

Arterial hypertension is diagnosed by 1/3 adult population of Poland. Effective blood pressure control lead to risk reduction of adverse cardiac events. Very often optimal hypertension therapy require used of few agents.

In this article authors presented actually literature about fixed-dose agents, composed of angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium-channel blocker in hypertensive therapy.

Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (6), 309–314

Key words: hypertension, fixed-dose agents, angiotensin-converting enzyme inhibitor, calcium-channel blocker

Adres do korespondencji:

lek. Krzysztof Myrda
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Śląski Uniwersytet Medyczny, Śląskie Centrum Chorób Serca
ul. M. Curii-Skłodowskiej 9, 41–800 Zabrze
tel.: 32 373 37 88 lub 36 19
faks: 32 273 26 79
e-mail: k_myrda@interia.pl

WPROWADZENIE

Pierwotne nadciśnienie tętnicze jest modyfikowalnym czynnikiem, którego prawidłowa kontrola prowadzi do obniżenia ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu [1]. Zgodnie

z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) nadciśnienie tętnicze należy rozpoznać, gdy średnia wartość ciśnienia tętniczego uzyskanego z co najmniej dwóch pomiarów dokonanych w trakcie dwóch wizyt przekracza 140 mm Hg w przypadku ciśnienia skurczowego i/lub 90 mm Hg w przypadku ciśnienia rozkurczowego albo gdy średnia wartość ciśnienia tętniczego uzyskanego z co najmniej dwóch pomiarów dokonanych w trakcie jednej wizyty przekracza 180 mm Hg w przypadku ciśnienia skurczowego i/lub 110 mm Hg w przypadku ciśnienia rozkurczowego [2, 3].

Z dostępnych danych dotyczących społeczeństwa Stanów Zjednoczonych wynika, że nadciśnienie tętnicze jest rozpoznane u około 70% chorych z ostrym zespołem wieńcowym, 74% chorych z niewydolnością serca, 77% chorych z udarem mózgu oraz 60% chorych z miażdżycą tętnic obwodowych [4, 5]. Natomiast dane dotyczące populacji europejskiej wskazują że, nadciśnienie tętnicze rozpoznaje się u około 47% dorosłej populacji, przy czym w grupie chorych do 60. roku życia częściej jest ono rozpoznawane u mężczyzn, a w grupie chorych powyżej 60. roku życia — u kobiet [6]. Z analizy danych projektu NATPOL III PLUS wynika, że w populacji polskiej w przedziale wiekowym 17–94 lat nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 29% pacjentów, a częstość jego występowania jest podobna w grupie mężczyzn i kobiet. U około 8,9 miliona osób, tj. u 21% analizowanej populacji, rozpoznano wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze będące czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego [7]. Z kolei dane projektu WOBASZ, w którym analizą objęto populację 13 545 pacjentów w wieku 20–74, wskazują, że odsetek rozpoznania nadciśnienia tętniczego w populacji polskiej jest wyższy i wynosi 42,1% mężczyzn oraz 32,9% kobiet, co stanowi łącznie 36% populacji [8].

MOŻLIWOŚCI TERAPII NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Korzyści spowodowane stosowaniem leków hipotensyjnych wynikają przede wszystkim z obniżenia wartości ciśnienia tętniczego [3]. Niezależnie od zaistniałej sytuacji klinicznej wartość ciśnienia będącego wykładnikiem dobrej kontroli w przebiegu nadciśnienia tętniczego wynosi 140 mm Hg dla ciśnienia skurczowego oraz 90 mm Hg dla ciśnienia rozkurczowego. Postępowanie terapeutyczne powinno jednak obejmować nie tylko farmakoterapię, ale przede wszystkim terapię uzupełniającą — obejmującą normalizację masy ciała, ograniczenie spożycia soli ku-

chennej i alkoholu, zaprzestanie palenia tytoniu, zwiększenia aktywności fizycznej — prowadzącą do obniżenia całkowitego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Wśród podstawowych grup leków stosowanych w terapii chorych z nadciśnieniem tętniczym wymienia się: leki blokujące receptor beta, antagonistów wapnia, diuretyki oraz leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory konwertazy angiotensyny II (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) oraz blokery receptora angiotensyny AT₁ [ARB, *angiotensin receptor blocker*]) [2, 3]. Wybór leku hipotensyjnego powinien uwzględnić: całkowite ryzyko niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, możliwe uszkodzenia narządowe związane z zaawansowaniem choroby nadciśnieniowej, wiek, preferencje chorego, możliwe interakcje lekowe i potencjalne działania niepożądane, koszt leków i możliwości finansowe pacjenta. Zdiagnozowanie nadciśnienia tętniczego 2. lub 3. stopnia najczęściej wiąże się z koniecznością wdrożenia terapii dwoma lekami hipotensyjnymi lub zwiększenia dawki jednego albo obu stosowanych leków. Połączeniami dwulekowymi stosowanymi w terapii hipotensyjnej są połączenia: inhibitora ACE z antagonistą wapnia, inhibitora ACE z diuretykiem tiazydowym lub tiazydopodobnym, ARB, ARB z antagonistą wapnia. W grupie około 20% chorych do osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia tętniczego konieczne jest stosowanie potrójnej terapii hipotensyjnej.

Nieosiągnięcie celów terapeutycznych w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym znacznie obciąża rokowanie. Wśród chorych objętych projektem NATPOL III PLUS prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego osiągnęto jedynie u 12% chorych. Wśród czynników wpływających na powyższą sytuację wymieniano: niewystarczającą farmakoterapię, nieregularne przyjmowanie leków, rezygnacje z terapii z powodu działań niepożądanych. W analizowanej grupie do zaleceń lekarskich regularnie stosowało się tylko 19% chorych [7]. W grupie 4919 osób poddanych aktywnej terapii hipotensyjnej, w przedziałach wiekowych: poniżej 60 lat, 60–80 lat oraz powyżej 80 lat, cele terapeutyczne w 6-letniej obserwacji zostały osiągnięte odpowiednio u 38%, 36% oraz 38% mężczyzn i u 38%, 28% oraz 23% kobiet [9].

Dane z wielu badań wskazują, że do osiągnięcia celu terapeutycznego terapii nadciśnienia tętniczego konieczne jest stosowanie dwóch i więcej leków przeciwnadciśnieniowych. W grupie chorych z badania *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) średnia liczba leków niezbędnych do uzyskania skurczowego/rozkurczowego ciśnie-

nia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg wynosiła 2,3 leku. W grupie chorych, u których zrealizowano cele terapeutyczne terapii hipotensyjnej, u 33% chorych stosowano monoterapię, u 45% terapię dwulekową, zaś w grupie 22% chorych konieczne było podawanie trzech leków i więcej [10]. Z analizy danych prospektywnego badania, którego wyniki opublikowano w 2011 roku, wynika, że do osiągnięcia prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego w grupie 674 chorych 2/3 chorych wymagało stosowania przynajmniej dwóch leków hipotensyjnych. W obserwacji 6-miesięcznej działania niepożądane wystąpiły u 5,2% chorych [11]. Natomiast w grupie chorych włączonych do badania ASCOT-BPLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm*), by osiągnąć cele terapeutyczne u 78% pacjentów, stosowano przynajmniej dwa leki hipotensyjne [12].

ANTAGONISTA WAPNIA ORAZ INHIBITOR ACE W TERAPII PRZECIWNADCIŚNIENIOWEJ

Zarówno antagoniści wapnia, jak i inhibitory ACE są lekami o udowodnionej skuteczności hipotensyjnej oraz wpływie na rokowanie chorych. W badaniu HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), poza skutecznością hipotensyjną, wykazano wpływ inhibitorów ACE na rokowanie 9297 chorych obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (z rozpoznaną miażdżycą tętnic wieńcowych u 80,4% chorych, w tym przebyłym zawałem serca u 52,3% chorych, miażdżycą tętnic obwodowych u 43%, nadciśnieniem tętniczym u 47% chorych oraz cukrzycą u 38% chorych). Stosowanie ramiprilu w obserwacji 4-letniej wiązało się z obniżeniem ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego badania: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru mózgu (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 0,78; 95-procentowy [CI, *confidence interval*]: 0,70–0,86; $p < 0,001$). Istotną redukcję ryzyka zdarzeń włączonych do pierwotnego punktu końcowego badania obserwowano również w analizie podgrupy chorych z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym włączonych do analizy [13]. Stosowanie inhibitorów ACE w grupie 87 048 chorych z napadowym migotaniem przedsionków w metaanalizie 23 randomizowanych badań opublikowanej w 2010 roku wpływało na obniżenie ryzyka rozwoju niewydolności serca [14].

Przydatność kliniczną antagonistów wapnia oceniano w dużych grupach chorych w porównaniu między innymi z diuretykami oraz ARB. Do badania ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Pre-*

vent Heart Attack Trial) włączono 33 357 chorych z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym oraz obciążonych co najmniej jednym innym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (przebyty udar mózgu lub zawał serca, przerost mięśnia sercowego, cukrzyca, hipercholesterolemia oraz palenie tytoniu). Po okresie obserwacji cele terapeutyczne terapii hipotensyjnej osiągnięto odpowiednio u 68,2% w porównaniu z 66,3% ($p = 0,09$; chlortalidon *v.* amlodipina). Nie obserwowano istotnych różnic co do ryzyka wystąpienia pierwotnego punktu końcowego badania (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca) w porównaniu z grupą leczoną chlortalidonom (RR 0,98; 95% CI: 0,9–1,07). Nie stwierdzono różnic w zakresie odsetka zgonów między grupami [15]. W badaniu VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*) w grupie 15 245 chorych oceniano wpływ walsartanu oraz amlodipiny u chorych z nadciśnieniem tętniczym obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Po okresie obserwacji, wynoszącym 4,2 roku, w grupie chorych stosujących amlodipinę obserwowano istotnie skuteczniejszą redukcję ciśnienia tętniczego. Nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania pierwotnego punktu końcowego (nagły zgon sercowy, zawał serca niezakończony zgonem, zgon podczas przezskórnej angioplastyki tętnic wieńcowych lub po jej wykonaniu, zgon po pomostowaniu tętnic wieńcowych, zgon z powodu niewydolności serca, zgon związany z ostrym zawałem serca w badaniu autopsyjnym, niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, interwencyjne leczenie ostrych zespołów wieńcowych) [16]. Zastosowanie antagonistów wapnia prowadzi również do zmniejszenia liczby epizodów niedokrwienych serca, co potwierdzono w metaanalizie badań PREVENT (*Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial*) i Syst-Eur (*Systolic Hypertension in Europe*), w których wykazano 39-procentowe ograniczenie liczby epizodów niedokrwienych mózgu [17] oraz w cytowanym już badaniu ASCOT-BPLA, w którym stosowanie amlodipiny w grupie chorych obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych wiązało się z 23-procentowym obniżeniem ryzyka udarów mózgu zarówno zakończonego, jak i niezakończzonego zgonem w porównaniu z terapią przeciwnadciśnieniową atenololem. Dowodów na skuteczność dwulekowej terapii hipotensyjnej złożonej z inhibitora ACE oraz antagonisty wapnia dostarczyło badanie ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*). Do analizy włączono w nim 19 257 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz obciążonych

co najmniej trzema czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Badanie zakończono przedwcześnie po średnim okresie obserwacji wynoszącym 5,7 roku z powodu większej śmiertelności w grupie leczonej beta-adrenolitykiem z diuretykiem tiazydowym. Połączenie antagonisty wapnia (amlodipiny) z inhibitorem ACE (perindoprilem) w porównaniu ze stosowaniem diuretyku tiazydowego (bendroflumetiazydu) z beta-adrenolitykiem (atenololu) skutkowało lepszym efektem hipotensyjnym. Ponadto wśród chorych z tej grupy obserwowano mniejszą częstość zgonów niezależnie od przyczyny, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów mózgu zakończonych zgonem, częstość występowania niestabilnej choroby wieńcowej oraz choroby naczyń obwodowych [13].

DWULEKOWA ZŁOŻONA TERAPIA HIPOTENSYJNA — POŁĄCZENIE INHIBITORA ACE Z ANTAGONISTĄ WAPNIA

Trudności w osiągnięciu celów terapeutycznych chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz utrata możliwych korzyści rokowniczych związanych ze stosowaniem leków hipotensyjnych stały się bodźcem do optymalizacji metod leczenia, w tym do wprowadzania połączeń lekowych w jednej tabletkce.

Poprawę kontroli ciśnienia tętniczego związanego ze stosowaniem leków dwuskładnikowych, złożonym z inhibitora ACE oraz antagonisty wapnia, obserwowano między innymi w badaniu STRONG (*Strength Training Ongoing Study*). Badaną grupę stanowiło 1250 chorych, którzy przez 60 dni otrzymywali skojarzone leczenie złożone z perinoloipriliu w dawce 4 mg i amlodipiny w dawce 5 mg. Skuteczność terapii hipotensyjnej, definiowana jako wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg, osiągnięto u 68,3% chorych wcześniej nieleczonych i u 68,4% chorych leczonych do momentu włączenia do badania jednym lekiem hipotensyjnym. Wdrożenie leczenia preparatem złożonym z inhibitora ACE oraz antagonisty wapnia lub diuretyku tiazydowego prowadziło w obserwacji 60-dniowej do podwojenia odsetka chorych z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym [18]. Stosując podwójną terapię jako metodę pierwszego rzutu w leczeniu hipotensyjnym, w badaniu STRATHE (*STRAtegies of Treatment in Hypertension Evaluation*) wykazano, że leczenie dwoma lekami skojarzonymi w małej dawce, w stosunku do monoterapii (i zmiana leku w przypadku nieskuteczności) oraz rozpoczęcia terapii od monoterapii (i dołączenie drugiego leku w przypadku braku normalizacji), w trwającej 9 miesięcy obserwacji wiązało się rów-

nież z istotnie większym odsetkiem pacjentów skutecznie leczonych — 62% w porównaniu z, odpowiednio, 49% oraz 47%. Niezależnie od zastosowanej strategii leczenia działania niepożądane występowały u podobnego odsetka badanych [19].

W metaanalizie, którą objęto dane pozyskane od 32 331 chorych, porównywano stosowanie jednej tabletki zawierającej dwie substancje czynne (n = 20 267 pacjentów) z przyjmowaniem dwóch tabletek zawierających po jednej substancji czynnej (n = 13 242 pacjentów) w terapii przeciwnadciśnieniowej. Zastosowanie terapii substancjami czynnymi połączonymi w jednej tabletkce obniżało o 21% ryzyko odstawienia leków hipotensyjnych (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 1,21; 95% CI: 1,03–1,43; p = 0,02). Zaobserwowano nieistotny ponad 50-procentowy wzrost regularnego stosowania terapii hipotensyjnej (OR 1,54; 95% CI: 0,95–2,49; p = 0,08). W analizie danych z kohorty użycie połączonych substancji czynnych w jednej tabletkce wiązało się z 29-procentowym wzrostem połączonego punktu końcowego analizy obejmującego wytrwałość oraz regularne stosowanie w stosunku do grupy kontrolnej (OR 1,29; 95% CI: 1,11–1,50). Analiza oceny skuteczności terapii uwzględniającej ocenę średniej wartości ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego wykazała nieistotną redukcję średniej wartości ciśnienia skurczowego (o 4,1 mm Hg; 95% CI: –9,8–1,5 mm Hg; p = 0,15) oraz rozkurczowego (o 3,1 mm Hg; 95% CI: –7,1–0,9 mm Hg; p = 0,13) w grupie chorych stosujących połączoną terapię jednotabletkową. W grupie chorych stosujących połączoną jednotabletkową terapię hipotensyjną obserwowano nieistotne 20-procentowe obniżenie częstości zdarzeń niepożądanych (OR 0,80; 95% CI: 0,8–1,11; p = 0,19) [20].

Kliniczne korzyści rokownicze wynikające ze stosowania połączenia dwulekowego wykazano między innymi w jednym z pierwszych badań dotyczących zastosowania leków połączonych — w badaniu ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events to Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*). Do tego badania włączono 11 506 chorych obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (wiek > 55 lat, rozpoznane nadciśnienie tętnicze — 100%, cukrzyca — 60%, przebyty zawał serca — 24%, przebyta rewaskularyzacja tętnic wieńcowych w wywiadzie — 36%). W obserwacji 3-letniej, w grupie leczonej połączoną terapią antagonistą wapnia z inhibitorem ACE (benazepril z amlodipiną), w porównaniu z grupą leczoną połączeniem diuretyku tiazydowego z inhibitorem ACE (benazepril z hydro-

chlorotiazidem), obserwowano istotną 19,6-procentową redukcję ryzyka wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego badania, tj.: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz niezakończonego zgonem zawału serca lub udaru mózgu, hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, rewaskularyzacji tętnic wieńcowych lub zatrzymania krążenia ze skuteczną reanimacją [21].

W analizie *post hoc* badania EUROPA (*EUROpean trial On reduction of cardiacevents with Perindopril in stable coronary Artery*) oceniano wpływ stosowania połączonej terapii przeciwnadciśnieniowej złożonej z inhibitora ACE i antagonisty wapnia (perindopril/antagonista wapnia — 1022 chorych; perindopril/placebo — 1100 chorych). W obserwacji trwającej 4,2 roku stosowanie terapii połączonej wiązało się z 46-procentową redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny oraz pierwotnego punktu końcowego badania (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, zatrzymanie krążenia) o 35%. Jednocześnie obserwowano 41-procentową redukcję ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, 54-procentowe zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz 28-procentowe obniżenie ryzyka zawału serca. Grupa chorych na nadciśnienie tętnicze zakwalifikowanych do leczenia inhibitorem ACE i antagonistą wapnia odniosła istotne korzyści, wyrażające się między innymi 46-procentową redukcją liczby zgonów. Obserwowane korzyści terapii połączonej wykazywały cechy synergizmu i były większe niż zsumowane efekty stosowania poszczególnych leków [22]. Wyników tych badań nie potwierdzono w badaniu INVEST (*The International Verapamil SR/Trandolapril Study*), w którym połączenie trandolaprilu i werapamilu nie wpływało na skuteczniejsze obniżenie ciśnienia tętniczego w stosunku do atenololu i hydrochlorotiazidu ani na zmniejszenie śmiertelności całkowitej, zgonu oraz udaru mózgu [23].

Zastosowanie połączonej terapii hipotensyjnej antagonistami wapnia oraz inhibitorami ACE w metaanalizie danych uzyskanych od 17 206 chorych będących uczestnikami 25 randomizowanych badań wiązało się ze ograniczeniem działań niepożądanych, w tym z 38-procentową redukcją odsetka obrzęków obwodowych związanych ze stosowaniem terapii antagonistą wapnia (RR 0,62; 95% CI: 0,53–0,074; $p < 0,0001$). Zastosowanie inhibitorów ACE istotnie skuteczniej prowadzi do zmniejszenia występowania obrzęków obwodowych spowodowanych stosowaniem antagonisty wapnia niż podawanie ARB (RR 0,74; 95% CI: 0,64–0,84) [24].

PODSUMOWANIE

Prawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego prowadzi do obniżenia ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zastosowanie połączeń lekowych w terapii hipotensyjnej wiąże się z większą skutecznością terapii, upraszcza jej schemat, przez co zwiększa przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez chorych, a stosowanie dwóch substancji czynnych w mniejszej dawce wiąże się z minimalizacją działań niepożądanych obu zastosowanych leków. Podawanie leków połączonych sprawia jednak trudności pod względem doboru optymalnych dla chorego dawek oraz ogranicza możliwości indywidualizacji terapii.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization, Geneva 2009.
2. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciś. Tętn.* 2011; 15: 55–82.
3. 2007 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). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
4. Heart disease and stroke statistics — 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: e21–e181.
5. Aronow W., Ahmed M., Ekundayo O., Allman R., Ahmed A. A propensity-matched study of the association of peripheral arterial disease with cardiovascular outcomes in community-dwelling older adults. *Am. J. Cardiol.* 2009; 103: 130–135.
6. Pereira M., Lunet N., Paulo C. i wsp. Incidence of hypertension in a prospective cohort study of adults from Porto, Portugal. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2012; 12: 114.
7. Zdrojewski T., Szpakowski P., Bandosz P. i wsp. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w Polsce w 2002 roku: wyniki badania NATPOL III PLUS. *Kardiol. Pol.* 2003; 59 (supl. 1): 1–235.
8. Pająk A., Wiercińska E., Polakowska M. i wsp. Rozpowszechnienie dyslipidemii u mężczyzn i kobiet w wieku 20–74 w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. 4): 620–624.
9. Lloyd-Jones D., Evans J., Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA* 2005; 294: 466–472.
10. Bakris G. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. *Am. J. Med.* 2004; 116: 30S–38S.
11. Sur G., Sur M., Kudor-Szabadi L., Sur L. Difficulties in achieving arterial hypertension control. *Maedica (Buchar.)* 2011; 6: 114–119.
12. Dahlöf B., Sever P., Poulter N. i wsp.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.

13. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. i wsp. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
14. Schneider M., Hua T., Böhm M. i wsp. Prevention of atrial fibrillation by renin–angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2299–2307.
15. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
16. Julius S., Kjeldsen S., Weber M. i wsp.; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
17. Lawes C., Bennett D., Feigin V., Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35: 1024.
18. De Simone G., Devereux R., Chinali M. i wsp. Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the Strong Heart Study: the Strong Heart Study. *J. Hypertens.* 2010; 28: 353–360.
19. Waeber B., Feihl F., Ruilope L. Fixed-dose combinations as initial therapy for hypertension: a review of approved agents and a guide to patient selection. *Drugs* 2009; 69: 1761–1776.
20. Gupta A., Arshad S., Poulter N. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.
21. Jamerson K., Weber M., Bakris G. i wsp.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417–2428.
22. Bertrand M., Ferrari R., Remme W. i wsp. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am. Heart J.* 2010; 159: 795–802.
23. Pepine C., Handberg E., Cooper-DeHoff R. i wsp. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the international verapamil-trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial, for the INVEST investigators. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.
24. Makani H., Bangalore S., Romero J., Wever-Pinzon O., Messerli F. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. *Am. J. Med.* 2011; 124: 128–135.