

Perindopril z amlodipiną w terapii hipotensyjnej

Perindopril and amlodipine in antihypertensive therapy

Iwona Gorczyca-Michta¹, Beata Wożakowska-Kapłon^{1,2}

¹I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

²Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Streszczenie

Większość chorych z nadciśnieniem tętniczym wymaga politerapii hipotensyjnej w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Preparaty złożone zwiększają przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz pozwalają na osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Połączenie perindoprilu z amlodipiną jest szczególnie wskazane u chorych z nadciśnieniem tętniczym obciążonych metabolicznie ze względu na korzystny, neutralny wpływ na stężenie glukozy i cholesterolu oraz udowodnione skuteczne działanie hipotensyjne.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, perindopril, amlodipina

(Folia Cardiologica 2015; 10, 3: 190–199)

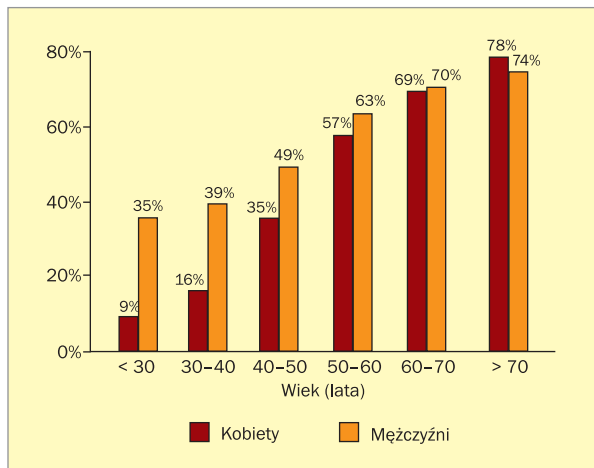
Nadciśnienie tętnicze — skala problemu

Nadciśnienie tętnicze jest dominującą przyczyną zgonów sercowo-naczyniowych, incydentów wieńcowych oraz udarów mózgu [1]. W krajach wysoko uprzemysłowionych na nadciśnienie tętnicze choruje co piąty mieszkaniec. W ostatnich latach obserwowany jest ciągły wzrost liczby osób chorujących na nadciśnienie tętnicze, co wynika z powszechnego występowania środowiskowych czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego: nadmiernej masy ciała i niskiej aktywności fizycznej u coraz młodszych osób. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego istotnie zwiększa się wraz z wiekiem (ryc. 1) [2]. Zatem populacja chorych na nadciśnienie tętnicze istotnie zwiększyła się w ostatnich latach i prognozowany jest stały wzrost liczby chorych, ponieważ z jednej strony na nadciśnienie tętnicze chorują coraz młodsze osoby, z drugiej — wydłuża się czas życia i zwiększa się populacja osób w podeszłym wieku, wymagających leczenia hipotensyjnego.

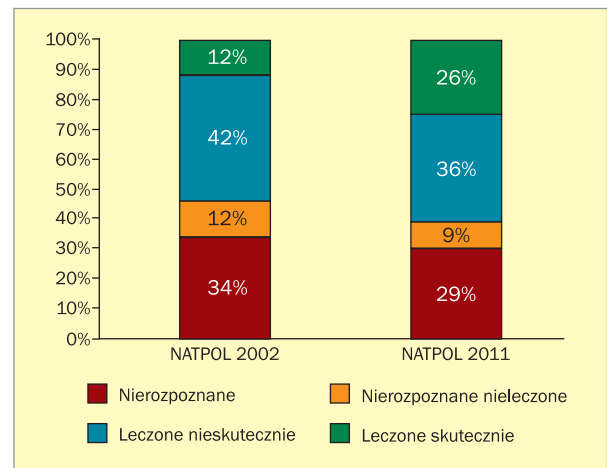
Liczba osób chorujących na nadciśnienie tętnicze w Polsce jest niestety większa o 2% niż 10 lat temu, aktualnie choruje około 32% dorosłych Polaków (10,5 mln

chorych, w tym 9,5 mln w wieku 18–79 lat i prawie 1 mln osób > 80. rż.). Aż 3 mln Polaków nie zdaje sobie sprawy z tego, że choruje na nadciśnienie tętnicze [3]. Odsetek chorych na nadciśnienie tętnicze w wieku emerytalnym jest wyższy niż w populacji ogólnej i wynosi 58%. W badaniu WOBASZ wykazano wyższy niż w badaniu NATPOL III PLUS odsetek chorych na nadciśnienie tętnicze, wynoszący 36% [4]. Częściej rozpoznane to dotyczyło mężczyzn niż kobiet (42,1% v. 32,9%) [4]. Kolejnym badaniem epidemiologicznym, obejmującym 308 361 dorosłych Polaków, była akcja profilaktyczna „Mierz ciśnienie raz w roku” [2]. Nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 45,9% uczestników tego badania. W grupie badanej nadciśnienie tętnicze stwierdzono znamienne częściej u mężczyzn (52%) niż u kobiet (41,2%) [2].

Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego podobnie przedstawia się w innych krajach. W Stanach Zjednoczonych według danych *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) obejmujących lata 2005–2008 nadciśnienie tętnicze występuje u 33,5% dorosłej populacji [4]. W Wielkiej Brytanii w populacji osób między 35. a 64. rokiem życia nadciśnienie tętnicze występuje u 42% [5].



Rycina 1. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego u kobiet i mężczyzn w poszczególnych przedziałach wiekowych (opracowano na podstawie [2])



Rycina 2. Skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce w 2002 i 2011 roku na podstawie wyników badań NATPOL (opracowano na podstawie [11, 12])

Współczesne leczenie nadciśnienia tętniczego — dlaczego nieskuteczne?

Optimalizacja leczenia hipotensyjnego, z uwzględnieniem postępowania farmakologicznego i niefarmakologicznego, a także leczenia zabiegowego, jest zagadnieniem podejmowanym od lat przez międzynarodowe towarzystwa naukowe. Mimo to skuteczność leczenia hipotensyjnego w Polsce i na świecie jest niezadowolająca. Przeprowadzona przez NHANES analiza wykazała, że tylko u 53% osób leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego osiągnięto docelowe wartości ciśnienia tętniczego [6]. Niższy, wynoszący 48%, odsetek chorych leczonych skutecznie, wykazano w badaniu *Framingham Heart Study* (FHS), a w populacji chorych powyżej 75. roku życia docelowe wartości ciśnienia tętniczego stwierdzano u 40% badanych [7]. W grupie 4919 osób leczonych hipotensyjnie docelowe wartości ciśnienia tętniczego osiągnięto u 38% mężczyzn i kobiet poniżej 60. roku życia, u 36% mężczyzn i 28% kobiet u osób między 60. a 80. rokiem życia oraz u 38% mężczyzn i 23% kobiet powyżej 80 lat [8]. W *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial* (ASCOT) docelowe wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych hipotensyjnie inhibitorem konwertazy angiotensyny – perindopilem i dihidropirydynowym antagonistą wapnia – amlodipiną, uzyskano aż w 75% przypadków [9]. Bardzo niską, jedynie 12-procentową, skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego odnotowano w badaniu NATPOL w 2002 roku [10]. Według wyników badania NATPOL z 2011 roku odsetek chorych ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym zwiększył się 2-krotnie i obecnie wynosi 26% (ryc. 2) [11, 12]. Niższe ciśnienie jest prawdopodobnie skutkiem większej skuteczności leczenia nadciśnienia w tym szerszego zastosowania terapii skojarzonej i leków złożonych.

Wśród uczestników badania „Mierz ciśnienie raz w roku” wraz z wiekiem wzrastał odsetek leczonych chorych, co nie korelowało z poprawą kontroli ciśnienia tętniczego, które wynosiło około 14% w grupie młodszych i starszych kobiet. Około 12% chorych kobiet i mężczyzn nie podejmowało leczenia mimo świadomości choroby nadciśnieniowej. Tylko 14,9% kobiet i 7,5% mężczyzn skutecznie leczyło nadciśnienie [13]. Dalsze analizy wyników badań wśród uczestników akcji „Mierz ciśnienie raz w roku” wykazały, że wśród młodych mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym zaledwie 4% leczyło się skutecznie. W średniej i starszej grupie wiekowej odsetek ten wzrastał do około 9%. Podobnie niepokojąca sytuacja dotyczyła świadomości własnej choroby u ponad 80% młodych mężczyzn, którzy nie wiedzieli o nieprawidłowych wartościach ciśnienia tętniczego. Aż 1/4 mężczyzn w wieku 40–60 lat mimo świadomości choroby nie leczyła się, a co trzeci chory powyżej 60. roku życia nie był skutecznie leczony [13].

Brak skuteczności leczenia hipotensyjnego nasuwa podejrzenie opornego nadciśnienia tętniczego. Prawdziwie oporne nadciśnienie tętnicze stanowi jedynie niewielki odsetek wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego (zwykle kilkunastoprocentowy) [14–16]. Najczęściej stosowana definicja opornego nadciśnienia tętniczego określa je jako sytuację, w której nadciśnienie tętnicze leczone jest nieskutecznie trzema lekami w docelowych dawkach i właściwym skojarzeniu (w tym lek diuretyczny) [14–16]. Inne definicje opornego nadciśnienia tętniczego określają je jako stan, kiedy leczenie czterema lekami hipotensyjnymi nie zapewnia właściwej kontroli ciśnienia tętniczego [14–16]. Mimo znaczącej poprawy skuteczności terapii hipotensyjnej nadal u znaczącej części chorych nie udaje się osiągnąć docelowych wartości ciśnienia tętniczego. W badaniu de la Sierra i wsp. [17] oporne nadciśnienie tętnicze, rozpozna-

Tabela 1. Najczęstsze przyczyny opornego nadciśnienia tętniczego

Lekarz — niewłaściwa farmakoterapia hipotensyjna	Pacjent — niestosowanie się do zaleceń lekarskich
Niedostatecznie duże dawki zalecanych leków	Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich dotyczących niefarmakologicznych zasad leczenia nadciśnienia tętniczego
Zbyt rzadkie stosowanie leków diuretycznych	Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich dotyczących farmakoterapii
Niewłaściwe połączenia lekowe	Problemy psychologiczne, np. niepokój i lęk napadowy, prowadzące do okresowych wzrostów ciśnienia tętniczego
Zbyt rzadkie stosowanie preparatów złożonych	Subiektywna nietolerancja leków z powodu rzekomych objawów niepożądanych
Nieprzestrzeganie zasad chronoterapii nadciśnienia tętniczego	

wane na podstawie całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), stwierdzano u 12% hiszpańskich pacjentów. Wtórne przyczyny nadciśnienia tętniczego występują zaledwie u 5% chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym [18]. Zatem najczęstszymi przyczynami opornego nadciśnienia tętniczego są niewłaściwa farmakoterapia hipotensyjna oraz niestosowanie się do zaleceń lekarskich (tab. 1).

Garga i wsp. [18] w badaniu, do którego włączono 141 chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym, wykazali, że oporność nadciśnienia tętniczego u 58% chorych wynikała z niewłaściwego schematu leczenia, 16% pacjentów nie stosowało się do zaleceń lekarskich, a u 5% badanych stwierdzono wtórne przyczyny nadciśnienia tętniczego. U 9% badanych z opornym nadciśnieniem tętniczym u podłoża oporności leżały zaburzenia psychosomatyczne, a u 6% chorych nie udało się ustalić przyczyny nieskuteczności terapii. Knight i wsp. [19] wykazali, że największe ryzyko opornego nadciśnienia tętniczego występuje u osób starszych, niedostatecznie poinformowanych o docelowych wartościach ciśnienia, osób przyjmujących wiele leków lub u pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane leku.

Terapia skojarzona nadciśnienia tętniczego a osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia

Terapia skojarzona nadciśnienia tętniczego jest skuteczniejsza i bezpieczniejsza niż zwiększanie dawki jednego leku hipotensyjnego. Obecnie strategia terapii skojarzonej przyjmowana jest nie tylko w trakcie długotrwałego leczenia hipotensyjnego, ale także podczas jego inicjowania, co umożliwi osiągnięcie wartości docelowych ciśnienia tętniczego i wyeliminowanie rzekomej oporności na leki hipotensyjne, wynikające głównie z niestosowania się do zaleceń lekarskich i inercji terapeutycznej. Strategia zwiększania dawek leków podczas nieskuteczności terapii hipotensyjnej prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego, jednak kosztem zmniejszenia tolerancji leczenia, a także jego bezpieczeństwa, ponieważ wraz ze zwiększeniem dawki leku wzrasta ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [20].

Wyniki licznych badań klinicznych potwierdzają konieczność stosowania więcej niż jednego leku hipotensyjnego celem osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Sur i wsp. [21] w grupie 674 chorych wykazali, że 2/3 chorych leczonych hipotensyjnie wymagało stosowania przynajmniej dwóch leków w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Natomiast w grupie chorych włączonych do badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA), by osiągnąć cele terapeutyczne u 78% pacjentów stosowano przynajmniej dwa leki hipotensyjne [22]. W grupie chorych z badania *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) średnia liczba leków niezbędnych do uzyskania ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg wynosiła 2,3 leku. W grupie chorych, u których osiągnięto wartości docelowe ciśnienia tętniczego, u 33% chorych stosowano monoterapię, u 45% — terapię dwoma lekami hipotensyjnymi, a u 22% badanych konieczne było stosowanie co najmniej trzech leków hipotensyjnych [23].

W badaniu obejmującym 22 282 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z 26 krajów wykazano, że 31,2% badanych leczonych było jednym lekiem hipotensyjnym, 39,7% chorych zażywało dwa leki hipotensyjne, a u 29,1% badanych stosowano co najmniej trzy leki obniżające ciśnienie tętnicze [22]. Ciśnienie tętnicze było kontrolowane dostatecznie u 21,2% badanych, a odsetek chorych skutecznie leczonych hipotensyjnie różnił się znacznie terytorialnie, wynosząc od 9,6% na Bliskim Wschodzie do 28% w Ameryce Północnej. Najczęściej stosowanymi lekami były leki beta-adrenolityczne (47,9%), zarówno w monoterapii, jak i w ramach leczenia skojarzonego, mimo niskiego odsetka pacjentów z wyraźnymi wskazaniami do ich stosowania [24].

Skuteczność terapii złożonej potwierdzona została w licznych badaniach klinicznych. Na podstawie danych z rejestru *Cardiovascular Research Network* oceniono częstość stosowania oraz skuteczność politerapii, w tym także terapii złożonej u chorych z nowo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym. Analizą objęto dane 161 585 osób z nowo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym między 2002 a 2007 rokiem, u których włączano złożone leczenie hipotensyjne. Wśród

badanych ze świeżo rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym, u których rozpoczęto leczenie złożone, zaobserwowano zmniejszenie liczby osób z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia do 40% badanych w 2007 roku w porównaniu z 59% badanych w 2002 roku ($p < 0,001$). W grupie osób leczonych za pomocą skojarzonej terapii hipotensyjnej stwierdzono zmniejszenie wartości średniego skurczowego ciśnienia tętniczego z 158,1 mm Hg (2002 r.) do 152,3 mm Hg (2007 r.). Podobnie obserwowano zmniejszenie średniego rozkurczowego ciśnienia tętniczego z 91,3 mm Hg (2002 r.) do 89,6 mm Hg (2007 r.). W 2007 roku zarówno w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym 1., jak i 2. stopnia wzrosła liczba chorych leczonych za pomocą dwóch leków hipotensyjnych w porównaniu z rokiem 2002. Większy wzrost odnotowano wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia (z 21,6% do 44,5%). Pacjenci, u których od początku leczenia włączono terapię złożoną byli młodsi oraz mieli wyższe skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze od pozostałych. Czynniki predysponującymi do przepisania terapii złożonej były przebyty zawał serca oraz włączenie do badania w późniejszych latach jego trwania. Cukrzyca, przebyty udar niedokrwienny mózgu i przewlekła choroba nerek były predyktorami zalecenia monoterapii. Początkowe włączenie terapii skojarzonej wiązało się z większym prawdopodobieństwem dobrej kontroli ciśnienia tętniczego po roku leczenia (iloraz szans [OR, *odds ratio*] w porównaniu z monoterapią 1,16; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,12–1,20; $p < 0,001$). Zarówno przepisanie jednego leku złożonego (OR 1,16; 95-proc. CI 1,12–1,20; $p < 0,001$), jak i dwóch leków hipotensyjnych w skojarzeniu (OR 1,14; 95-proc. CI 1,06–1,23; $p < 0,001$) pozwalało na lepszą kontrolę hipotensyjną niż monoterapia. Pacjentom, u których od początku wdrożono politerapię, rzadziej później zwiększano liczbę stosowanych leków hipotensyjnych w ciągu rocznej obserwacji w porównaniu do chorych, u których zastosowano monoterapię (31,1% v. 37,4%; $p < 0,001$) [25].

W metaanalizie Walda i wsp. [26], obejmującej 42 badania, w których uczestniczyło niemal 11 000 chorych, wykazano, że leczenie hipotensyjne za pomocą dwóch leków hipotensyjnych z różnych grup jest 5-krotnie skuteczniejsze i bezpieczniejsze niż monoterapia podwójną dawką jednego leku. Większa skuteczność leczenia kilkoma lekami wynika z różnorodności mechanizmów działania hipotensyjnego, co znacznie zwiększa szanse na osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Gupta i wsp. [27] w metaanalizie obejmującej 15 badań wykazali, że w grupie osób przyjmujących preparat złożony w porównaniu z grupą pacjentów stosujących leki w osobnych tabletkach, stwierdzono lepsze przestrzeganie zasad stosowania leków (OR 1,21; 95% CI 1,03–1,43) oraz podobną częstość wytrwania w zalecanej terapii (OR 1,54; 95% CI 0,95–2,49). W obu grupach obserwowano podobne obniżenie ciśnienia tętniczego skur-

czowego (–4,1 mm Hg; od –9,8 do 1,5) i rozkurczowego (–3,1 mm Hg; od –7,1 do 0,9), a także podobną częstość osiągnięcia wartości docelowych ciśnienia tętniczego (OR 1,30; 95% CI 0,98–1,71). Działania niepożądane występowały z podobną częstością u chorych leczonych preparatem złożonym i u pacjentów otrzymujących kilka leków hipotensyjnych [27].

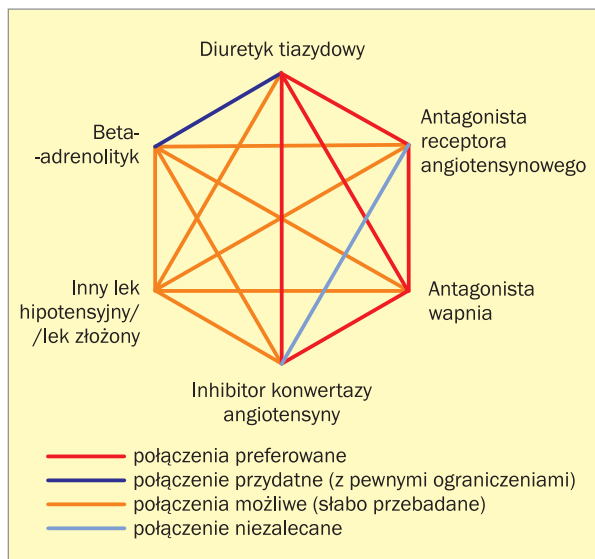
Terapia złożona perindoprilem i amlodipiną w osiągnięciu docelowych wartości ciśnienia tętniczego

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego rekomendowane są następujące połączenia w preparatach złożonych:

- inhibitory konwertazy angiotensyny II z diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym;
- inhibitory konwertazy angiotensyny II z antagonistą wapnia;
- inhibitory receptora AT₁ angiotensyny z diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym;
- inhibitory receptora angiotensyny AT₁ z antagonistą wapnia;
- antagonistą wapnia z beta-adrenolitykiem;
- antagonistą wapnia z diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym (ryc. 3) [28].

W badaniu ASCOT-BPLA wykazano skuteczność hipotensyjną terapii skojarzonej perindoprilem z amlodipiną. Badanie to było wieloośrodkową, prospektywną, kontrolowaną randomizowaną próbą kliniczną, obejmującą 19 257 chorych na nadciśnienie tętnicze w wieku 40–79 lat. U badanych występowały co najmniej trzy inne, oprócz nadciśnienia tętniczego, czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca. W jednej grupie podawano chorym amlodipinę w dawce 5–10 mg i dodatkowo w razie potrzeby perindopril w dawce 4–8 mg, a w drugiej grupie – atenolol w dawce 50–100 mg i dodatkowo w razie potrzeby diuretyk tiazydowy w dawce 1,25–2,5 mg. W grupie leczonej amlodipiną 85% chorych przyjmowało dodatkowo perindopril, natomiast wśród otrzymujących atenolol 91% chorych przyjmowało lek moczopędny. U wszystkich chorych uzyskano wartości docelowe ciśnienia tętniczego. Warto jednak zaznaczyć, że średnie wartości ciśnienia tętniczego były niższe w grupie chorych otrzymujących amlodipinę/ perindopril niż w grupie chorych leczonych atenololem/ diuretykiem tiazydowym (średnia różnica 2,7/1,9 mm Hg), a największa różnica w wartościach ciśnienia tętniczego była odnotowana w trzecim miesiącu stosowania zaleczonego leczenia (5,9/2,4 mm Hg) [22].

Dane z Conduit Artery Function Evaluation (CAFE), będącego rozszerzeniem badania ASCOT, potwierdzają wyżej przedstawione wyniki [29]. W badaniu tym wykazano, że zastosowanie amlodipiny i perindoprilu powoduje obniżenie skurczowego ciśnienia wewnątrzaoortalnego o 4,4 mm Hg



Rycina 3. Możliwe połączenia leków hipotensyjnych według wytycznych *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) (na podstawie [28])

i centralnego ciśnienia fali tętna o 3,0 mm Hg w porównaniu z leczeniem atenololem i diuretykiem (przy niewielkich różnicach ciśnienia na tętnicy ramieniowej) [29].

Badanie *Strength Training Ongoing Study* (STRONG), obejmujące 1250 chorych, którzy przez 60 dni otrzymywali leczenie złożone z perindoprilu w dawce 4 mg i amlodipiny w dawce 5 mg, zaplanowano, by ocenić kontrolę ciśnienia tętniczego podczas stosowania leczenia skojarzonego inhibitorem konwertazy angiotensyny oraz antagonistą wapnia [30]. Skuteczność terapii hipotensyjnej, definiowaną jako wartość ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg, osiągnięto u 68,3% chorych wcześniej nieleczonych i u 68,4% chorych leczonych do chwili włączenia do badania jednym lekiem hipotensyjnym [30].

Hatala i wsp. [31] ocenili efekt hipotensyjny preparatu złożonego zawierającego perindopril i amlodipinę u pacjentów leczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny i/lub antagonistów wapnia. Do badania włączono 2132 pacjentów, którzy mimo leczenia hipotensyjnego nie mieli dobrze kontrolowanego nadciśnienia tętniczego lub nie tolerowali dotychczas stosowanej farmakoterapii. Chorzy przez 3 miesiące otrzymywali preparaty złożone zawierające perindopril i amlodipinę w dawkach 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg oraz 10 mg/10 mg. Głównym punktem końcowym badania była redukcja średnich wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego (< 140/90 mm Hg lub < 130/80 mm Hg w przypadku chorych z cukrzycą typu 2 lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym). Po trzech miesiącach leczenia średnie wartości odpowiednio skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego uległy zmniejszeniu

z 158,5/93,6 mm Hg do 132,9/80,7 mm Hg ($p < 0,0001$). U chorych z nadciśnieniem tętniczym 3. stopnia średnie zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu z wartościami wyjściowymi wyniosły $-45,4 / -20,0$ mm Hg po trzech miesiącach leczenia ($p < 0,0001$). Docelowe wartości ciśnienia tętniczego zostały osiągnięte u 74% chorych w całej populacji badanej, 84% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia oraz u 52% chorych z trudno poddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym 3. stopnia. Stosowany schemat leczenia był także związany z 58% redukcją częstości występowania obrzęków kończyn dolnych spowodowanych amlodipiną w porównaniu z wartością wyjściową [32].

W badaniu *Age Vasculaire et Risqué Résiduel Chez l'Hypertendu Traité vu en Médecine Générale* (AVANT'AGE) ponad 700 francuskich lekarzy rodzinnych włączyło do badania swoich pierwszych 10 chorych ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, niestosujących się do zaleceń lekarskich lub nietolerujących dotychczasowej terapii hipotensyjnej. Chorzy otrzymywali leczenie skojarzone perindoprilem i amlodipiną w jednej z czterech dawek: 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg lub 10 mg/10 mg. Do badania włączono 6256 pacjentów, u których po trzech miesiącach leczenia odnotowano średni spadek wartości skurczowego ciśnienia tętniczego o $20,3 \pm 12,4$ mm Hg oraz spadek wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego o $11,3 \pm 9,6$ mm Hg. U 62,3% badanych uzyskano docelowe wartości ciśnienia tętniczego. Stwierdzono, że wartość wskaźnika masy ciała oraz obwodu talii był istotnymi czynnikami determinującymi wielkość spadku zarówno skurczowych, jak i rozkurczowych wartości ciśnienia tętniczego ($p < 0,04$). Ponadto wskaźnik masy ciała oraz wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego były czynnikami wpływającymi istotnie na uzyskanie kontroli wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego ($p < 0,04$) [32].

W badaniu *PERindopril/Amlodipine Reduction of blood pressure Level* (PEARL) oceniano skuteczność preparatu złożonego z perindoprilu i amlodipiny w grupie chorych z dotychczas niezadawalającą kontrolą ciśnienia tętniczego, u których wykonywano ABPM. W protokole badania zawarto schematy lecznicze na podstawie różnych dawek perindoprilu i amlodipiny. Całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego wykonywano przy włączaniu do badania po 1 miesiącu i po 3 miesiącach leczenia. Głównym punktem końcowym badania był wpływ leku na średnie wartości ciśnienia tętniczego w trakcie ABPM. Do badania włączono 262 osoby, z których 144 stanowili mężczyźni, a średni wiek badanej grupy wynosił 60,4 roku. Po 3 miesiącach obserwacji wykazano redukcję średnich wartości ciśnień w pomiarach z ABPM z 146,1/84,3 mm Hg do 127,6/75,9 mm Hg ($p < 0,001$). Także ciśnienie tętnicze stwierdzone w trakcie pomiarów gabinetowych było niższe niż wyjściowe (159,8/94,3 mm Hg) i wynosiło 131,1/80 mm Hg ($p = 0,001$). Uzyskane wyniki były

niezależne od chorób współistniejących czy też stosowanej terapii hipotensyjnej przed włączeniem do badania [33].

Leczenie złożone nadciśnienia tętniczego perindoprilem i amlodipiną a ryzyko sercowo-naczyniowe

Badanie ASCOT-BPLA było pierwszym badaniem porównującym skojarzone terapie hipotensyjne i zakończono je przedwcześnie, ponieważ w grupie chorych otrzymujących perindopril i amlodipinę obserwowano istotną redukcję częstości występowania punktów końcowych w porównaniu do chorych leczonych atenololem i diuretykiem [22]. W analizie *post hoc* badania *EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery* (EUROPA) oceniano wpływ stosowania połączonej terapii hipotensyjnej złożonej z perindoprilu i amlodipiny z terapią amlodipiną [34]. W ponad 4-letniej obserwacji stosowanie terapii skojarzonej wiązało się z 46-procentową redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny oraz pierwotnego punktu końcowego badania (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia) o 35%. Wykazano także 41-procentową redukcję ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, 54-procentowe zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz 28-procentowe zmniejszenie ryzyka zawału serca [22].

Bezwzględna wartość obniżenia ciśnienia tętniczego jest czynnikiem determinującym wpływ leczenia hipotensyjnego na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, co wykazano w metaanalizie ponad 30 badań w grupie *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration* (BPLTTC) [35]. W badaniu CAFE lepszy efekt hipotensyjny perindoprilu i amlodipiny niż atenololu i diuretyku wyjaśniono niedostatecznym zahamowaniem przez lek beta-adrenolityczny i diuretyk powrotu fali krwi odbitej od naczynia i jej sumowaniem z kolejną falą tętna. W analizie wieloczynnikowej wykazano zależność między niższym ciśnieniem fali tętna a redukcją liczby incydentów sercowo-naczyniowych. Wydaje się, że skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego w grupie chorych leczonych perindoprilem i amlodipiną przyczyniło się do korzystnych różnic w częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jednak tak dobre w porównaniu z uzyskanymi w poprzednich badaniach wyniki badania ASCOT-BLA nie do końca można wyjaśnić tylko lepszą kontrolą ciśnienia tętniczego, ponieważ średnia różnica wartości ciśnienia tętniczego między obiema grupami w czasie trwania całego badania ASCOT-BLA wynosiła zaledwie 2,7 mm Hg [22]. Wydaje się, że duże znaczenie w zmniejszaniu częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych perindoprilem i amlodipiną można przypisać wszechstronnemu przeciwmiażdżycowemu działaniu inhibitora konwertazy angiotensyny. Perindopril charakteryzuje się wyższą specyficznością wiązania z tkankową frakcją kon-

wertazy angiotensyny („tkankowe” inhibitory konwertazy angiotensyny), natomiast tradycyjne hydrofilne leki, takie jak enalapril i kaptopril, silnie wiążą się z frakcją osoczną enzymu („osoczowe” inhibitory konwertazy angiotensyny). Nie udowodniono do tej pory, aby istniały klinicznie istotne różnice pomiędzy obiema grupami inhibitorów konwertazy angiotensyny w redukcji chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, choć wiadomo, że leki z grupy „tkankowych” inhibitorów konwertazy angiotensyny charakteryzują się korzystniejszymi właściwościami farmakokinetycznymi głównie w zakresie długości okresu efektywnego działania hipotensyjnego, czyli *through/peak ratio* (wskaźnika T/P), jak również większą zdolnością selektywnego wiązania bradykininy w stosunku do inhibitorów „osoczowej” ACE, co może mieć znaczenie kliniczne [36]. W dużym wieloosrodkowym badaniu COMPLIOR wykazano, że długotrwałe podawanie perindoprilu wpływało na wzrost elastyczności i podatności aorty u badanych [37]. Istotnym efektem plejotropowym perindoprilu jest ochronne działanie na funkcję śródbłonna, co wykazała grupa badaczy w badaniu *The Perindopril-Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial* (PERFECT), będącym subanalizą badania EUROPA [38]. W badaniu tym oceniano wpływ długoterminowej terapii perindoprilem w dawce 8 mg/dobę na wskaźnik *flow-mediated vasodilatation* (FMD), wykładnik funkcji śródbłonna. W grupie 333 chorych wykazano korzystny, choć nieistotny statystycznie wpływ perindoprilu na poprawę funkcji śródbłonna, mierzoną wzrostem FMD po 36 miesiącach terapii. Wzrost FMD w grupie perindoprilu był o 0,55% wyższy niż w grupie placebo ($p = 0,23$).

Leczenie złożone nadciśnienia tętniczego perindoprilem i amlodipiną u chorych z zaburzeniami metabolicznymi

W wytycznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego podkreśla się znaczenie i konieczność częstego stosowania kombinacji leków w celu zapewnienia efektywnej kontroli ciśnienia tętniczego. Wśród wielu możliwych skojarzeń lekowych rekomendowanych dla chorych na cukrzycę w obowiązujących wytycznych preferowane połączenia o skuteczności popartej wynikami badań klinicznych obejmują inhibitory konwertazy angiotensyny i diuretyki oraz inhibitory konwertazy angiotensyny i antagonistów wapnia [28]. Leczenie hipotensyjne chorych z cukrzycą dwoma z wyżej wymienionych preparatów nie zawsze zapewnia osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego. W subanalizie badania *Action In Diabetes and Vascular Disease* (ADVANCE) oceniono skuteczności stosowania perindoprilu oraz indapamidu w połączeniu z antagonistą wapnia u pacjentów z cukrzycą typu 2. W badaniu ADVANCE 11 140 chorych z cukrzycą typu 2 losowo otrzymywało ustaloną dawkę perindoprilu i indapamidu w jednej tabletkie lub placebo. U chorych leczonych antagonistą wapnia

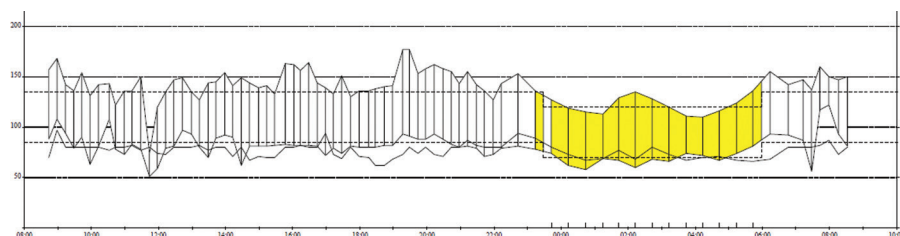
odnotowano redukcję ryzyka zgonu o 28% w porównaniu z 5% w grupie chorych bez antagonisty wapnia ($p = 0,02$). Podobnie, redukcja względnego ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wyniosła 12% v. 6% odpowiednio dla chorych stosujących antagonistów wapnia i niestosujących ich, choć różnica ta nie była istotna statystycznie ($p = 0,38$). Nie stwierdzono wzrostu częstości zdarzeń niepożądanych u pacjentów przyjmujących antagonistów wapnia [39]. Korzystny wpływ na śmiertelność w tym badaniu był niezależny od redukcji wartości ciśnienia tętniczego (w grupie antagonisty wapnia ciśnienie skurczowe zmniejszyło się o 4,7 mm Hg v. placebo, a w grupie badanych nieprzyjmujących antagonisty wapnia o 6,2 mm Hg v. placebo) [39].

Opis i dyskusja przypadku klinicznego

Pacjent w wieku 68 lat z nadciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią, rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca i cukrzycą typu 2 leczoną lekami doustnymi zgłosił się na kontrolną wizytę do poradni nadciśnienia tętniczego. Otrzymywał następujące leczenie: ramipril 10 mg raz/dobę rano, furosemid 40 mg raz/dobę rano, metoprolol 25 mg

2 razy/dobę oraz metforminę 500 mg 3 razy/dobę. Chory zgłaszał bóle głowy w godzinach porannych z towarzyszącymi nudnościami. W pomiarach domowych większość wartości ciśnienia tętniczego przekraczała zalecaną wartość 135/85 mm Hg, maksymalne wartości ciśnienia tętniczego wynosiły 168/90 mm Hg.

Z nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) – 122 mg/dl, stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 185 mg/dl, stężenie glukozy po posiłku – 188 mg/dl. W związku nieskuteczną terapią hipotensyjną zaplanowano zmianę leczenia hipotensyjnego po wykonaniu ABPM. Nadciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę stanowi wskazanie do ABPM, zwłaszcza u chorych ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. W zapisie ABPM średnie wartości ciśnienia tętniczego oraz ładunek nadciśnienia były nieprawidłowe w ciągu dnia i w nocy dla skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Nocny spadek wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego był prawidłowy. Obserwowano graniczną wartość porannego wzrostu rozkurczowego ciśnienia tętniczego (ryc. 4, tab. 2). W badaniu echokardiograficznym stwierdzono

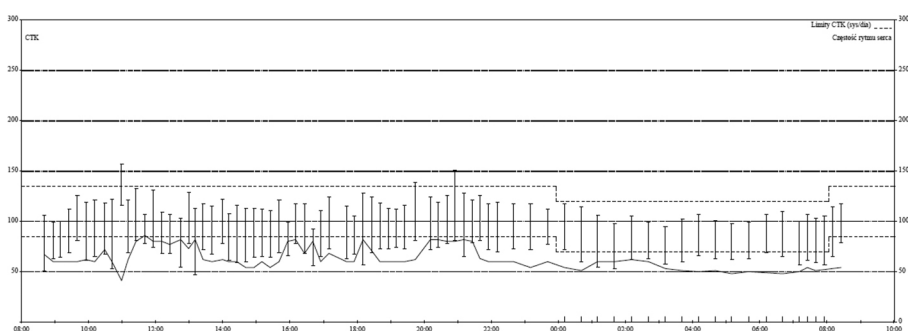


Rycina 4. Wykres wartości ciśnienia tętniczego w ciągu całej doby

Tabela 2. Wynik całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego

Czas trwania monitorowania: 23 h 50 min							
Okres snu: 23.30–06.00				Godzina wstania z łóżka: brak danych			
Liczba pomiarów poddanych interpretacji: 78 z 78 (100%)							
Liczba interpretowanych pomiarów (łącznie/dzień/noc): 78/65/13							
		SBP	DBP			SBP	DBP
Średnia wartość BP [mm Hg]	Cała doba	140,6	80,6	Minimalna wartość BP [mm Hg]	Czuwanie	74	51
	Czuwanie	144,4	83		Sen	100	58
	Sen	121,7	68,5				
Ładunek BP (%)	Czuwanie	83	46,1	Maksymalna wartość BP [mm Hg]	Czuwanie	177	122
	Sen	33,8	38,4		Sen	136	81
Dobowy profil BP	Nocny spadek BP (%)	-15,7	-17,3	Zmienność BP [SD]	Czuwanie	14,7	12
	BP noc/BP dzień	0,84	0,83		Sen	8,4	6,2
	Poranny wzrost BP [mm Hg]	32,4	25,7				

BP (blood pressure) – ciśnienie tętnicze; SBP (systolic blood pressure) – skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SD (standard deviation) – odchylenie standardowe



Rycina 5. Wykres wartości ciśnienia tętniczego w ciągu całej doby (badanie po modyfikacji leczenia)

Tabela 3. Wynik całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego (badanie po modyfikacji leczenia)

Czas trwania monitorowania: 24 h 00 min							
Okres snu: 23.50–08.00				Godzina wstania z łóżka: 08.00			
Liczba pomiarów poddawanych interpretacji: 78 z 78 (100%)							
Liczba interpretowanych pomiarów (łącznie/dzień/noc): 78/65/13							
		SBP	DBP		SBP	DBP	
Średnia wartość BP [mm Hg]	Cała doba	114,3	67,6	Minimalna wartość BP [mm Hg]	Czuwanie	92	47
	Czuwanie	117,5	69,6		Sen	95	53
	Sen	104	61,3				
Ładunek BP (%)	Czuwanie	5,1	1,7	Maksymalna wartość BP [mm Hg]	Czuwanie	157	116
	Sen	0	5,5		Sen	117	72
Dobowy profil BP	Nocny spadek BP (%)	-11,5	-11,9	Zmienność BP [SD]	Czuwanie	11,1	10,1
	BP noc/BP dzień	0,89	0,88		Sen	5,6	4,7
	Poranny wzrost BP [mm Hg]	13,3	14				

BP (blood pressure) – ciśnienie tętnicze; SBP (systolic blood pressure) – skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SD (standard deviation) – odchylenie standardowe

koncentryczny przerost mięśnia sercowego, wskaźnik masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) 122 g/m², frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 60%, obserwowano upośledzoną czynność rozkurczową, prędkość E' w części przegrodowej pierścienia mitralnego 5,5 cm/s.

U prezentowanego chorego zalecono następującą farmakoterapię: perindopril 8 mg z amlodipiną 10 mg w preparacie złożonym rano, nebiwolol 5 mg rano, indapamid 1,5 mg rano i rosuwastatinę 15 mg. W kontrolnych pomiarach domowych ciśnienia tętniczego obserwowano stopniową normalizację wartości ciśnienia tętniczego. W wykonanym po 4 tygodniach po zmianie leczenia ABPM stwierdzono średnie wartości i ładunki ciśnienia tętniczego prawidłowe dla ciśnień skurczowych i rozkurczowych w ciągu dnia i w nocy (ryc. 5, tab. 3). Uzyskano również docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL 65 mg/dl, czyli osiągnięto cel terapii, którym jest dla tego chorego

zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 70 mg/dl. Skojarzenie inhibitora enzymu konwertującego z antagonistą wapnia stanowi rekomendowane skojarzenie dla chorych z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami lipidowymi bądź zaburzeniami glikemicznymi, wydaje się również optymalne dla pacjenta z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca. Perindopril jest jednym z nielicznych inhibitorów konwertazy przebadanych w próbach klinicznych u chorych z chorobą wieńcową, a długi okres działania sprawia, że jest preferowany w terapii nadciśnienia tętniczego i okazał się lepszym od ramiprilu wyborem u naszego chorego.

Konflikt interesów

Profesor Beata Wożakowska-Kapłon: honoraria za wykłady – Krka, Servier.

Abstract

Most of the patients with hypertension require antihypertensive polytherapy to achieve target blood pressure. Fixed dose combination drugs increase compliance with medical recommendations and allow to achieve target blood pressure. The combination of perindopril and amlodipine is particularly recommended for hypertensive patients with metabolic complications due to proven hypotensive effect and neutral effect on blood glucose and cholesterol levels.

Key words: hypertension, perindopril, amlodipine

(Folia Cardiologica 2015; 10, 3: 190–199)

Piśmiennictwo

1. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Kramer H. i wsp. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10–17.
2. Krupa-Wojciechowska B., Szczęch R., Bieniaszewski L. i wsp. „Mierz ciśnienie raz w roku” – Próba prewencji nadciśnienia tętniczego w Polsce. *Nadciś. Tętn.* 1998; 1: 56–59.
3. www.natpol.pl. Data dostępu: 30.03.2015.
4. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. i wsp. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: e18–e209.
5. Williams B., Poulter N.R., Brown M.J. i wsp. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004 – BHS IV. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 139–185.
6. Ong K.L., Cheung B.M., Man Y.B. i wsp. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension* 2007; 49: 69–75.
7. Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Larson M.G. i wsp. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000; 36: 594–599.
8. Lloyd-Jones D.M., Evans J., Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA* 2005; 294: 466–472.
9. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. i wsp. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417–2428.
10. Zdrojewski T., Badosz P., Szpakowski P. i wsp. Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL-PLUS. W: Więcek A., Kokot F. (red.). *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2002: 11–15.
11. Zdrojewski T., Wyrzykowski B., Szczęch R. i wsp. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press.* 2005; 14 (supl. 2): 10–16.
12. Tykarski A., Posadzy-Małażyńska A., Wyrzykowski B. i wsp. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. 4): S614–S619.
13. Szczęch R., Bieniaszewski L., Furmański J. i wsp. Ocena częstości, świadomości i skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego wśród uczestników akcji „Mierz ciśnienie raz w roku”. *Nadciś. Tętn.* 2000; 4: 27–37.
14. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. i wsp. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51: 1403–1419.
15. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 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.
16. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121–2158.
17. de la Sierra A., Segura J., Banegas J.R. i wsp. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57: 898–902.
18. Garg J.P., Elliott W.J., Folker A. i wsp. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 619–626.
19. Knight E.L., Bohn R.L., Wang P.S. i wsp. Predictors of uncontrolled hypertension in ambulatory patients. *Hypertension* 2001; 38: 809–814.
20. Woźakowska-Kapłon B., Filipiak K.J., Czarnecka D. i wsp. Combination therapy in the management of hypertension – current problem in Poland. Expert consensus statement of the Polish Society of Hypertension and Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Kardiol. Pol.* 2013; 71: 433–438.
21. Sur G., Sur M., Kudor-Szabadi L. i wsp. Difficulties in achieving arterial hypertension control. *Maedica (Buchar.)* 2011; 6: 114–119.
22. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. 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.
23. Bakris G.L. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. *Am. J. Med.* 2004; 116 (supl. 5A): S30–S38.
24. Bramlage P., Böhm M., Volpe M. i wsp. A global perspective on blood pressure treatment and control in a referred cohort of hypertensive patients. *J. Clin. Hypertens.* 2010; 12: 666–677.
25. Byrd J.B., Zeng C., Tavel H.M. i wsp. Combination therapy as initial treatment for newly diagnosed hypertension. *Am. Heart. J.* 2011; 162: 340–346.

26. Wald D.S., Law M., Morris J.K. i wsp. Combination therapy versus mono-therapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am. J. Med.* 2009;122: 290–300.
27. 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.
28. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i wsp. Zalecenia postępowania w nadciśnieniu tętniczym 2015. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśn. Tętn.* 2015 [złożone do druku].
29. CAFE: lower central aortic blood pressures with amlodipine and perindopril. *AHA Congress, Dallas, 13–16.11.2005*. Dostępne na: www.theheart.org. Data dostępu: 30.05.2015.
30. de Simone G., Devereux R.B., 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.
31. Hatala R., Pella D., Hatalová K., Šidlo R. Optimization of blood pressure treatment with fixed-combination perindopril/amlodipine in patients with arterial hypertension. *Clin. Drug Investig.* 2012; 32: 603–612.
32. Zhang Y., Ly C., Yannoutsos A. i wsp. Effect of a fixed combination of Perindopril and Amlodipine on blood pressure control in 6256 patients with not-at-goal hypertension: the AVANTAGE study. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2013; 7: 163–169.
33. Nagy V.L. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure reduction with a perindopril/amlodipine fixed-dose combination. *Clin. Drug. Invest.* 2013; 33: 469–476.
34. Bertrand M., Ferrari R., Remme W.J. 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.
35. Turnbull F.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–1535.
36. Ceconi C., Francolini G., Olivares A. i wsp. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur. J. Pharmacol.* 2007; 577: 1–6.
37. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. i wsp. Losartan and perindopril effects on plasma plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 316–320.
38. Bots M.L., Remme W.J., Lüscher T.F. i wsp. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2007; 21: 269–279.
39. Chalmers J., Arima H., Woodward M. i wsp. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension* 2014; 63: 259–264.