

Terapia szyta na miarę, czyli jak poprawić skuteczność leczenia i rokowanie chorego

Intensyfikacja leczenia hipotensyjnego krok po kroku – od monoterapii do leków złożonych

Tailored therapy or how to improve effectiveness of treatment and patient's prognosis

Antihypertensive therapy intensified step-by-step – from monotherapy to single-pill combinations

Beata Wożakowska-Kapłon

I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Streszczenie

Celem terapii hipotensyjnej jest obniżenie ryzyka związanego z podwyższeniem ciśnienia tętniczego (BP) bez pogorszenia jakości życia chorych. Wybór leku jest oparty na skuteczności w obniżaniu BP oraz wpływie na ograniczenie ryzyka występowania twardych punktów końcowych, takich jak zawał serca, udar mózgu i niewydolność serca. W leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia można się ograniczyć do monoterapii, choć dostępne dane sugerują, że w tej grupie chorych korzyści przynosi również terapia złożona. U 70–80% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w celu osiągnięcia docelowego BP, konieczne jest zastosowanie skojarzonej terapii hipotensyjnej opartej na dwóch lub większej liczbie leków hipotensyjnych. Terapia oparta na perindoprilu wiąże się z istotną poprawą kontroli ciśnienia tętniczego, zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz podwyższeniem stopnia stosowania się do zaleceń lekarskich.

Słowa kluczowe: terapia hipotensyjna, monoterapia, leki złożone

Folia Cardiologica 2018; 13, 2: 150–156

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular*). Według wyników badania NATPOL 2011 nadciśnienie tętnicze występuje u około 1/3 dorosłych Polaków, a nowsze dane z 2014 roku wskazują na dalszy, istotny wzrost częstości jego występowania [1–3].

Głównym celem leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest obniżenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i zmniejszenie śmiertelności. Dla osiągnięcia tego celu największe znaczenie ma skuteczna kontrola wartości ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*). Jednak sam wybór leku hipotensyjnego również jest istotny, a szerokie spektrum dostępnych obecnie preparatów umożliwia optymalne dopasowanie terapii do indywidualnej

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon, I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl

charakterystyki chorego. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 roku w wyborze leku hipotensyjnego powinno się uwzględnić charakterystykę kliniczną pacjenta, w tym wiek, płeć, współistnienie innych czynników ryzyka CV i schorzeń pozasercowych, obecność subklinicznych uszkodzeń narządowych i jawnych klinicznie powikłań nadciśnienia tętniczego, potencjalne działania niepożądane i interakcje lekowe, a także preferencje pacjenta i jego możliwości finansowe [4].

Poniżej przedstawiono jeden z możliwych scenariuszy terapeutycznych wraz z sytuacjami klinicznymi, w których znajduje on zastosowanie.

Krok 1: perindopril

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) należą, obok antagonistów receptora angiotensynowego (sartanów), antagonistów wapnia, diuretyków tiazydowych i beta-adrenolityków, do pięciu głównych grup leków hipotensyjnych. Inhibitory ACE powinny być preferowane jako leki I rzutu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i obciążonych wysokim ryzykiem CV, w tym ze współistniejącymi uszkodzeniami narządowymi (przerostem lewej komory, albuminurią, białkomoczem lub przewlekłą chorobą nerek) oraz z jawnymi chorobami układu CV (chorobą wieńcową, miażdżycą tętnic kończyn dolnych, niewydolnością serca), jak również u osób z towarzyszącym zespołem metabolicznym czy cukrzycą [4]. W części tych wskazań (tj. niepowikłane nadciśnienie tętnicze bądź nadciśnienie współistniejące z przerostem lewej komory, albuminurią lub przewlekłą chorobą nerek) alternatywą dla inhibitorów ACE mogą być sartany. Należy jednak podkreślić, że zgodnie z obowiązującymi wytycznymi u chorych obciążonych licznymi powikłaniami i czynnikami ryzyka CV, a zwłaszcza u pacjentów z chorobą wieńcową czy niewydolnością serca, sartany — w przeciwieństwie do inhibitorów ACE — nie są lekami I rzutu, a ich stosowanie należy ograniczyć do przypadków nietolerancji inhibitorów ACE [4–6]. Istnieją dane wskazujące na przewagę inhibitorów ACE nad sartanami także u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez niewydolności serca, choć wyniki opublikowanych ostatnio metaanaliz dostarczają sprzecznych danych [7–9]. Z kolei wyniki metaanalizy obejmującej dane ponad 56 tys. chorych na cukrzycę wykazały zmniejszenie śmiertelności ogólnej oraz ryzyka zdarzeń CV w przypadku terapii inhibitorami ACE, ale nie sartanami [10]. Wskazuje to na przewagę stosowania inhibitorów ACE nad sartanami także u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą. Reasumując, o ile sartany można uznać za równoważne z inhibitorami ACE w przypadku niepowikłanego nadciśnienia tętniczego oraz nadciśnienia współistniejącego z przerostem lewej komory czy przewlekłą chorobą nerek,

o tyle — zgodnie z obecnym stanem wiedzy — w przypadku towarzyszącej choroby wieńcowej, niewydolności serca czy cukrzycy należy preferować inhibitory ACE.

Spośród różnych dostępnych obecnie inhibitorów ACE do najlepiej przebadanych należy niewątpliwie perindopril [11]. Międzynarodowe badania przeprowadzone zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*) z zastosowaniem perindoprilu obejmowały różne populacje; łącznie była to grupa 56 tys. chorych. Skuteczność perindoprilu jako leku hipotensyjnego wynika między innymi z jego długotrwałego działania zapewniającego całodobową kontrolę BP (wskaźnik T/P [*trough to peak*] wynoszący 87–100%), w odróżnieniu od drugiego pod względem częstości stosowania w Polsce inhibitora ACE — ramiprilu [11]. Dodatkowo, kardio- i wazoprotekcyjne właściwości perindoprilu, wykraczające poza jego działanie hipotensyjne, wynikają nie tylko z zahamowania układu angiotensyna–aldosteron, ale także ze zwiększenia stężenia bradykininy. Spośród różnych inhibitorów ACE tak zwany efekt bradykininowy szczególnie dobitnie udowodniono właśnie w przypadku perindoprilu w badaniu EUROPA (*EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery*) [12]. W poszczególnych podbadaniach badania EUROPA dowiedziono korzystnego wpływu na poprawę śródbłonna, zmniejszenie powierzchni nieuwapnionej blaszki miażdżycowej i zwiększenie produkcji tlenu azotu, co z kolei powodowało efekt wazodylatacyjny [12]. Ponadto perindopril, podobnie jak między innymi ramipril i zofenopril, należą do tak zwanych tkankowych inhibitorów ACE, hamujących aktywność ACE na poziomie tkankowym, w przeciwieństwie do tak zwanych inhibitorów ACE osoczowych (tj. kaptopril, enalapril, lisinopril). Jedynie około 10% ACE krąży w osoczu, natomiast niemal 90% ACE jest zlokalizowane w śródbłonku naczyń i w pozostałych warstwach ściany naczyń (ACE „tkankowa”) różnych narządów (w tym serca, nerek i mózgu), odpowiadając za rozwój powikłań narządowych [13]. Hamowanie „tkankowej” ACE wydaje się w dużej mierze związane z dodatkowym ochronnym działaniem niektórych inhibitorów ACE, takich jak perindopril, ramipril czy zofenopril, w tym z ich korzystnym wpływem na obniżenie ryzyka zdarzeń CV. Zgodnie z wytycznymi PTNT te trzy inhibitory ACE powinny być preferowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą chorobą wieńcową [4].

Nie bez znaczenia jest też fakt, że, rozpoczynając leczenie od perindoprilu u chorych z nadciśnieniem tętniczym, łatwiej je potem intensyfikować, gdy choroba postępuje, w kierunku leczenia złożonego dopasowanego do potrzeb pacjenta. Tym samym pacjent niezmiennie przyjmuje 1 tabletkę, co może korzystnie wpływać na przestrzeganie zaleceń lekarskich.

Obecnie jest dostępnych pięć połączeń: perindopril + amlodipina, perindopril + indapamid, bisoprolol +

+ perindopril, perindopril + indapamid + amlodipina, atorwastatyna + perindopril + amlodipina.

Krok 2: połączenie perindoprilu i amlodipiny

Skojarzenie perindoprilu z amlodipiną jest jednym z najlepiej przebadanych połączeń lekowych. Połączenie to, zwłaszcza w postaci preparatu złożonego, wykazuje dużą skuteczność hipotensyjną, umożliwiającą osiągnięcie docelowych wartości BP średnio u 7 na 10 pacjentów ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, co wykazano między innymi w badaniach SYMBIO, PEARL (*PERindopril/Amlodipine Reduction of blood pressure Level*) czy STRONG (*SafeTy & efficacy analysis of cover-syl amlodipine in uncontrolled and newly diagnosed hypertension*) [14–16]. Warto również podkreślić, że połączenie to wykazuje nie tylko dużą skuteczność hipotensyjną, ale także szybki i stabilny efekt hipotensyjny utrzymany przez całą dobę, co wynika z długiego czasu działania zarówno perindoprilu, jak i amlodipiny. Jednocześnie jest to skojarzenie dobrze tolerowane; odsetek pacjentów rezygnujących z terapii pozostaje niewielki [14–16]. Ważną cechą obu leków jest neutralność metaboliczna, co stanowi o przydatności tego połączenia u pacjentów z zespołem metabolicznym i/lub cukrzycą [4]. Do jego zalet należy przede wszystkim udowodniony wpływ na obniżenie ryzyka zdarzeń CV. W badaniu ASCOT (*Europe, the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*), uważanym dziś za jedno z przełomowych badań w hipertensjologii (tzw. *landmark study*), obejmującym ponad 19 tys. chorych z nadciśnieniem tętniczym, obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka CV, stosowanie amlodipiny w połączeniu z perindoprilem wiązało się z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń CV, rozwoju cukrzycy i zgonu w porównaniu z terapią beta-adrenolitykiem w skojarzeniu z diuretykiem tiazydowym [17]. Obserwowana przewaga połączenia amlodipiny i perindoprilu mogła wynikać z jednej strony z pozahipotensyjnych efektów działania tych leków (zwłaszcza perindoprilu), a z drugiej strony – z większej redukcji BP w porównaniu ze skojarzeniem beta-adrenolityku z diuretykiem tiazydowym, co udowodniono w towarzyszącym badaniu ASCOT badaniu CAFE (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. The Conduit Artery Functional Endpoint*) [18]. Warto również podkreślić, że typowy pacjent z badania ASCOT to chory często korzystający z porady lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) (np. mężczyzna, palacz tytoniu, z obciążonym wywiadem rodzinnym). Kryteria włączenia do badania ASCOT stanowiły wiek 40–79 lat i co najmniej trzy czynniki ryzyka CV, tj. płeć męska, palenie tytoniu, cukrzyca typu 2, miażdżycza tętnic obwodowych, przerost lewej komory, wywiad udaru mózgu lub przemijającego epizodu niedokrwienego oraz dodatni wywiad rodzinny.

Zgodnie z polskimi i europejskimi wytycznymi postępowania w nadciśnieniu tętniczym dwulekową terapię hipotensyjną można zastosować zarówno jako kolejny etap leczenia w przypadku nieskuteczności monoterapii, jak również jako leczenie I rzutu u pacjentów z nowo rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza w przypadku nadciśnienia 2. lub 3. stopnia i/lub wysokiego globalnego ryzyka CV, kiedy terapia skojarzona jest leczeniem preferowanym [4, 19]. Co więcej, zgodnie z ostatnim stanowiskiem ekspertów PTNT, jak również z opublikowanymi w ubiegłym roku wytycznymi amerykańskimi, leczenie skojarzone może być zalecane także w przypadku nowo rozpoznanego nadciśnienia tętniczego 1. stopnia [3, 20]. Okazuje się, że alternatywą dla monoterapii może być stosowanie preparatów złożonych w dawkach mniejszych niż standardowe, jak na przykład obecnego na polskim rynku połączenia 3,5 mg perindoprilu i 2,5 mg amlodipiny, które pozwala na osiągnięcie wyższego odsetka kontroli BP w krótszym czasie niż w monoterapii w standardowych dawkach.

Warto podkreślić, że w najnowszym dokumencie z 2017 roku PTNT rekomenduje stosowanie preparatów złożonych, co umożliwi uproszczenie schematu terapii i poprawę stosowania się pacjentów do zaleceń (zwiększenie *compliance*). W opublikowanym niedawno australijskim badaniu retrospektywnym okazało się, że pacjenci przyjmujący jednodawkowe połączenie perindoprilu i amlodipiny aż 6 razy dłużej kontynuują terapię niż pacjenci stosujący te same leki oddzielnie (mediana) [21]. Kolejną zaletą szerszego stosowania preparatów złożonych jest szybsze uzyskanie kontroli BP, a także możliwość stosowania mniejszych dawek poszczególnych leków (a przez to obniżenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych) [3]. Jest to szczególnie ważne w kontekście utrzymującego się w Polsce wysokiego odsetka pacjentów ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym [1, 2].

Krok 3: połączenie perindoprilu, amlodipiny i indapamidu

Zgodnie z wytycznymi PTNT w przypadku niezadowalającej kontroli BP w trakcie terapii dwulekowej zaleca się dołączenie trzeciego leku hipotensyjnego, przy czym u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym powinien być to lek moczopędny [4]. U pacjentów bez współistniejącej zaawansowanej choroby nerek lub niewydolności serca lekiem moczopędnym uwzględnionym w tym schemacie powinien być diuretyk tiazydowy (tiazydopodobny). Jednocześnie w wytycznych PTNT podkreślono przewagę diuretyków tiazydopodobnych (indapamidu, chlortalidonu) nad hydrochlorotiazydem [4]. Przewaga ta wynika po pierwsze z silniejszego efektu hipotensyjnego diuretyków tiazydopodobnych, a po drugie z ich korzystniejszego profilu metabolicznego,

co ma znaczenie zwłaszcza u pacjentów z zespołem metabolicznym.

W wytycznych PTNT zwraca się uwagę na znaczenie nowej grupy trójskładnikowych preparatów złożonych z podkreśleniem przewagi preparatu perindopril + indapamid + amlodipina. Wynika to z badań EBM nad obniżeniem ryzyka CV dla połączeń dwulekowych tego leku, jak również dla połączenia trójlekowego [22–24].

W subanalizie badania ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN Controlled Evaluation*) wykazano istotnie korzystniejszy przebieg leczenia u chorych na cukrzycę typu 2 przyjmujących złożony preparat perindoprilu i indapamidu z dodanym antagonistą wapnia, z uzyskaną 2-krotnie wyższą redukcją ryzyka zgonu, niż w przypadku terapii preparatem perindopril + indapamid w całej populacji badania ADVANCE.

Wysoką skuteczność hipotensyjną terapii trójlekowej perindoprilem, amlodipiną i indapamidem potwierdzono w badaniu PIANIST (*Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients*), w którym analiza leczenia niemal 5 tys. pacjentów z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka CV potwierdziła skuteczność terapii, niezależnie od rodzaju wcześniejszej terapii dwulekowej [25]. Z kolei do badania PETRA włączono ponad 11 tys. chorych z nadciśnieniem tętniczym trwającym średnio 9,5 roku. Po 3 miesiącach terapii perindoprilem, amlodipiną i indapamidem ciśnienie skurczowe obniżyło się o 25 mm Hg, a rozkurczowe o 11 mm Hg [26]. Jednocześnie to trójlekowe połączenie odznacza się całodobowym działaniem wszystkich trzech leków, co zapewnia stabilny efekt hipotensyjny, z rozłożonym w czasie szczytem stężeń poszczególnych składników, dzięki czemu nie dochodzi do nagłego obniżenia wartości BP w pierwszych godzinach po przyjęciu leku [3].

Szacuje się, że w Polsce ponad 70% pacjentów przyjmuje dwa, trzy i więcej leków, a wśród leczonych pacjentów mniej niż połowa osiąga docelowe wartości BP [27]. Niewątpliwie, te wyniki wpływają na: słabe stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich, zakres stylu życia i farmakoterapii (niski *compliance*), inercję terapeutyczną lekarzy, stosowanie skomplikowanych schematów leczenia, w tym dużej liczby tabletek, zbyt rzadkie sięganie po preparaty złożone [3].

Uproszczenie schematu terapii z wprowadzeniem leków złożonych, długodziałających, dawkowanych raz/dobę jest istotnym elementem poprawy współpracy z pacjentem i musi się przekładać na lepszą skuteczność leczenia [3].

Leki złożone w szczególnych sytuacjach klinicznych: połączenie perindoprilu i bisoprololu

Szczególną grupę preparatów złożonych stanowi połączenie inhibitora ACE z beta-adrenolitykiem. Połączenie to, jak

ilustruje badanie Pol-Fokus przeprowadzone z udziałem 12 tys. chorych, jest najczęściej stosowaną dwulekową terapią hipotensyjną [28]. Połączenie leku hamującego układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) z beta-adrenolitykiem jest podstawą terapii u 35% pacjentów. Korzyści z łącznej terapii inhibitorem ACE z beta-adrenolitykiem wynikają z zahamowania dwóch układów odgrywających kluczową rolę w rozwoju i progresji powikłań CV prowadzących do niewydolności serca — układu RAA i układu współczulnego. Zablokowanie receptorów beta-adrenergicznych w aparacie przykłębuszkowym prowadzi dodatkowo do dalszego zmniejszenia wydzielania reniny i nasila efekt działania inhibitorów ACE. Dlatego, jak wskazują wytyczne PTNT, głównym wskazaniem do stosowania terapii połączonej beta-adrenolitykiem i inhibitorem ACE pozostaje nadciśnienie tętnicze współistniejące z chorobami układu CV, w tym chorobą wieńcową, szczególnie po przebytych zawałach serca i niewydolność serca [4–6]. Bisoprolol, podobnie jak perindopril, charakteryzuje się wysokim wskaźnikiem T/P, przez co preparat złożony zapewnia całodobową skuteczną ochronę hipotensyjną. Jednocześnie bisoprolol, ze względu na udowodnione w badaniu CIBIS II (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*) zmniejszenie śmiertelności, jest jednym z czterech beta-adrenolityków zalecanych do stosowania u pacjentów z niewydolnością serca [5, 29]. Z kolei w odniesieniu do perindoprilu, jako jednego z nielicznych inhibitorów ACE, są dostępne dowody z badania EUROPA na obniżenie ryzyka zdarzeń CV u pacjentów z chorobą wieńcową [30].

Warto również podkreślić że w subanalizie badania EUROPA wśród pacjentów leczonych łącznie perindoprilem i beta adrenolitykiem zaobserwowano 28-procentowe obniżenie ryzyka zawału serca, zakończonego lub niezakończzonego zgonem [31].

Również w opublikowanej niedawno analizie danych z trzech dużych badań klinicznych (ADVANCE, EUROPA i PROGRESS), obejmującej ponad 29 tys. pacjentów, wykazano istotne zmniejszenie ryzyka zdarzeń CV u chorych leczonych połączeniem perindoprilu z beta-adrenolitykiem w porównaniu z leczeniem samym beta-adrenolitykiem [32].

Ze względu na jednoczesne hamowanie układu współczulnego i układu RAA w praktyce połączenie bisoprololu i perindoprilu może być przydatne również w grupie młodszych pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem hiperkinetycznym [3]. W badaniu klinicznym najbardziej widocznym efektem pobudzenia układu współczulnego pozostaje przyspieszona częstość pracy serca. Niestety, wciąż w przypadku nadciśnienia tętniczego nie jest jasna wartość, przy której czynność serca należy uznać za przyspieszoną i kwestia ta jest dyskutowana. Jak jednak podkreślają autorzy konsensusu Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) z roku 2016, dotyczącego pacjentów

z nadciśnieniem tętniczym i tachykardią, w większości badań epidemiologicznych stwierdza się znaczący wzrost ryzyka przy częstości pracy serca 75–85/min [33]. Dlatego, jak podkreślają autorzy, konieczne jest przeprowadzenie dużego randomizowanego badania o odpowiedniej mocy statystycznej u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem i częstością pracy serca ponad 80–85/min, w którym zwolnienie częstości rytmu o 10–12/min teoretycznie powinno spowodować obniżenie ryzyka CV o około 30% [33].

Podsumowanie

Możliwości terapii hipotensyjnej, w tym preparatami złożonymi, istotnie się zwiększyły w ostatnich latach. Szerokie

spektrum poszczególnych leków hipotensyjnych oraz ich połączeń w preparatach złożonych pozwala na dobór leczenia zapewniającego z jednej strony optymalną kontrolę BP, a z drugiej – dostosowanie do profilu klinicznego danego pacjenta. Przy rozpoczynaniu terapii hipotensyjnej należy wybierać te leki, które umożliwiają łatwiejszą i bezpieczniejszą intensyfikację w kierunku leczenia złożonego. Stosowanie preparatów złożonych może istotnie poprawić współpracę z pacjentem, a przez to – kontrolę BP, i jest zalecane przez ekspertów PTNT.

Finansowanie

Artykuł przygotowano przy wsparciu finansowym firmy Servier Polska Sp. z o.o.

Abstract

The goal of antihypertensive therapy is to reduce the risks associated with blood pressure (BP) elevation without adversely affecting quality of life. Drug selection is based on efficacy in lowering BP and in reducing cardiovascular end points including stroke, myocardial infarction, and heart failure. For patients with stage 1 hypertension, it is often reasonable to start with monotherapy. Recent data, however, suggest that the advantages of initial combination treatment may extend to stage 1 hypertension. Available data suggest that about 70–80% of patients will require combination therapy to achieve contemporary blood pressure targets. Rational combination therapy is based on the co-administration at least two antihypertensive agents. Perindopril-based single-pill combinations are associated with a significant improvement in compliance, effective blood pressure-lowering, and reduction long-term incidence of cardiovascular events.

Key words: antihypertensive therapy, monotherapy, fixed combination therapy

Folia Cardiologica 2018; 13, 2: 150–156

Piśmiennictwo

1. Zdrojewski T, Bandoś P, Szpakowski P. Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL-PLUS. W: Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Vol II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2002: 11–15.
2. Drygas W, Niklas AA, Piwońska A, et al. Multi-centre National Population Health Examination Survey (WOBASZ II study): assumptions, methods, and implementation. *Kardiol Pol.* 2016; 74(7): 681–690, doi: [10.5603/KP.a2015.0235](https://doi.org/10.5603/KP.a2015.0235), indexed in Pubmed: [26620680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26620680/).
3. Tykarski A, Widecka K, Narkiewicz K, et al. Leki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce. Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Arterial Hypertens.* 2017; 21(3): 105–115.
4. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce.* 2015; 1: 1–70.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members, Document Reviewers, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(8): 891–975, doi: [10.1002/ejhf.592](https://doi.org/10.1002/ejhf.592), indexed in Pubmed: [27207191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207191/).
6. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39(2): 119–177, doi: [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393), indexed in Pubmed: [28886621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886621/).
7. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J.* 2012; 33(16): 2088–2097, doi: [10.1093/eurheartj/ehs075](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs075), indexed in Pubmed: [22511654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22511654/).

8. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(2): 131–142, doi: [10.1016/j.jacc.2012.10.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.011), indexed in Pubmed: [23219304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219304/).
9. Ricci F, Di Castelnuovo A, Savarese G, et al. ACE-inhibitors versus angiotensin receptor blockers for prevention of events in cardiovascular patients without heart failure - A network meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016; 217: 128–134, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.04.132](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.132), indexed in Pubmed: [27179902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179902/).
10. Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014; 174(5): 773–785, doi: [10.1001/jamainternmed.2014.348](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.348), indexed in Pubmed: [24687000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687000/).
11. Bruggts JJ, Ferrari R, Simoons ML. Angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in the treatment of cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009; 7(4): 345–360, doi: [10.1586/erc.09.2](https://doi.org/10.1586/erc.09.2), indexed in Pubmed: [19379059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19379059/).
12. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. EUROPA Investigators, PERTINENT Investigators and the Statistical Committee. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res.* 2007; 73(1): 237–246, doi: [10.1016/j.cardiores.2006.10.021](https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.10.021), indexed in Pubmed: [17140552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17140552/).
13. Shah AD, Arora RR. Tissue angiotensin-converting enzyme inhibitors: are they more effective than serum angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Clin Cardiol.* 2005; 28(12): 551–555, indexed in Pubmed: [16405197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16405197/).
14. Hatala R, Bachanova K, Sidlo R. SYMBIO: results of a longitudinal study of optimized blood pressure lowering therapy with fixed combination perindopril/amlodipine. *J Hypertens.* 2010; 28: e98–e99, doi: [10.1097/01.hjh.0000378493.95521.3a](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000378493.95521.3a).
15. Nagy VL. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure reduction with a perindopril/amlodipine fixed-dose combination. *Clin Drug Investig.* 2013; 33(7): 469–476, doi: [10.1007/s40261-013-0086-9](https://doi.org/10.1007/s40261-013-0086-9), indexed in Pubmed: [23681954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23681954/).
16. Bahl VK, Jadhav UM, Thacker HP. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice: results from the STRONG prospective, observational, multi-center study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2009; 9(3): 135–142, indexed in Pubmed: [19463019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19463019/).
17. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. 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(9489): 895–906, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1), indexed in Pubmed: [16154016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16154016/).
18. Williams B, O'Rourke M. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. The Conduit Artery Functional Endpoint (CAFE) study in ASCOT. *J Hum Hypertens.* 2001; 15(Suppl 1): S69–S73, indexed in Pubmed: [11685915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11685915/).
19. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 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(28): 2159–2219, doi: [10.1093/eurheartj/ehf151](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf151), indexed in Pubmed: [23771844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771844/).
20. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1161/HYP.000000000000066](https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000066), indexed in Pubmed: [29133354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29133354/).
21. Simons LA, Chung E, Ortiz M. Long-term persistence with single-pill, fixed-dose combination therapy versus two pills of amlodipine and perindopril for hypertension: Australian experience. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33(10): 1783–1787, doi: [10.1080/03007995.2017.1367275](https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1367275), indexed in Pubmed: [28805468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28805468/).
22. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008; 358(18): 1887–1898, doi: [10.1056/NEJMoa0801369](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801369), indexed in Pubmed: [18378519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378519/).
23. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. 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(9590): 829–840, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61303-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61303-8), indexed in Pubmed: [17765963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765963/).
24. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet.* 2001; 358(9287): 1033–1041, doi: [10.1016/s0140-6736\(01\)06178-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06178-5).
25. Tóth K. PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014; 14(2): 137–145, doi: [10.1007/s40256-014-0067-2](https://doi.org/10.1007/s40256-014-0067-2), indexed in Pubmed: [24590580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24590580/).
26. Ábrahám G, Dézsi CA. The antihypertensive efficacy of the triple fixed combination of perindopril, indapamide, and amlodipine: the results of the PETRA Study. *Adv Ther.* 2017; 34(7): 1753–1763, doi: [10.1007/s12325-017-0572-1](https://doi.org/10.1007/s12325-017-0572-1), indexed in Pubmed: [28646394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28646394/).
27. Zdrojewski T, Bandosz P, Rutkowski M, et al. XIV Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Streszczenia. Rozpowszechnienie, wykrywanie i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce — wyniki badania NATPOL 2011. *Nadciśn Tętn.* 2014; 18(2): 116–117.
28. Prejbisz A, Kłoczek M, Gąsowski J, et al. Trends for beta-blockers use in a large cohort of Polish hypertensive patients — Pol-Fokus Study. *Arterial Hypertens.* 2015; 19(3): 120–128, doi: [10.5603/ah.2015.0015](https://doi.org/10.5603/ah.2015.0015).
29. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet.* 1999; 353(9146): 9–13, doi: [10.1016/S0140-6736\(98\)11181-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11181-9).
30. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Perindopril and β -blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. *Am Heart J.* 2015; 170(6): 1092–1098, doi: [10.1016/j.ahj.2015.08.018](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.08.018), indexed in Pubmed: [26678630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678630/).
31. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Perindopril and β -blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. *Am Heart J.* 2015; 170(6): 1092–1098, doi: [10.1016/j.ahj.2015.08.018](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.08.018), indexed in Pubmed: [26678630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678630/).

32. Brugts JJ, Bertrand M, Remme W, et al. The treatment effect of an ace-inhibitor based regimen with perindopril in relation to beta-blocker use in 29,463 patients with vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS trials. *Cardio-vasc Drugs Ther.* 2017; 31(4): 391–400, doi: [10.1007/s10557-017-6747-9](https://doi.org/10.1007/s10557-017-6747-9), indexed in Pubmed: 28856537.
33. Palatini P, Rosei EA, Casiglia E, et al. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2016; 34(5): 813–821, doi: [10.1097/HJH.0000000000000865](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000865), indexed in Pubmed: 26982382.