

Leki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę

Fixe-dose combination in the treatment of hypertension in diabetic patients

STRESZCZENIE

Cukrzyca i nadciśnienie tętnicze są czynnikami ryzyka rozwoju miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych. Podwyższone ciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę zwiększa ryzyko wystąpienia udarów mózgu, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca i uszkodzenia nerek. U pacjenta z cukrzycą należy zwykle stosować terapię wielolekową w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W niniejszym artykule omówiono cele terapii hipotensyjnej, zasady rozpoczynania leczenia oraz schematy postępowania za pomocą leków złożonych u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 3, 149–155)

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, leczenie skojarzone

ABSTRACT

The fixed-dose combination in the treatment of hypertension in diabetic patients. Diabetes and hypertension are additive risk factor for developing atherosclerosis and cardiovascular diseases. High blood pressure in diabetic patients increases risk of stroke, coronary heart disease, congestive heart failure and renal damage. The diabetic patient usually requires a combination of several antihypertensive drugs for satisfactory blood pressure control. In this article goals of treatment, when to initiate antihypertensive treatment, and treatment strategies in diabetic patient were discussed. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, vol. 1, no 3, 149–155)

key words: hypertension, diabetes, fixed-dose combination

**Maciej Cymerys,
Danuta Pupek-Musialik**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Adres do korespondencji:

dr n. med. Maciej Cymerys
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel.: (61) 854 93 78
e-mail: m.cymerys@plusnet.pl

Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 2081–2450

»» Nadciśnienie
tętnicze występuje
3-krotnie częściej
u chorych na cukrzycę
typu 2 niż u pacjentów
bez zaburzeń
gospodarki
węglowodanowej ◀◀

WSTĘP

Zarówno nadciśnienie tętnicze, jak i cukrzyca typu 2 stanowią niezwykle istotny problem zdrowotny i społeczny w Polsce. Współistnienie tych chorób znacznie pogarsza rokowanie. Nadciśnienie tętnicze występuje 3-krotnie częściej u chorych na cukrzycę typu 2 niż u pacjentów bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej [1]. Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego sprzyjają rozwojowi nefropatii cukrzycowej oraz nasilają progresję mikro- i makroangiopatii. Leczenie przeciwnadciśnieniowe ma różny wpływ na powikłania przewlekłe cukrzycy — istotnie zapobiega powikłaniom nerkowym i sercowym, natomiast w mniejszym stopniu wpływa na redukcję powikłań ocznych i neurologicznych. Niestety, uzyskanie docelowych wartości ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 jest trudniejsze niż w innych grupach chorych. Oprócz kontroli ciśnienia tętniczego istotną rolę w prewencji uszkodzeń narządowych odgrywają także odpowiednie postępowanie niefarmakologiczne oraz ścisła kontrola wartości glikemii. W niniejszym artykule omówiono zasady leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2, ze szczególnym uwzględnieniem gotowych połączeń lekowych.

ROZPOCZĘCIE TERAPII I DOCELOWE WARTOŚCI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ

Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH/ESC, *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology*) z 2007 roku należy rozpocząć leczenie u osób z ciśnieniem powyżej 140/90 mm Hg [2], natomiast w przypadku stwierdzenia ciśnienia wysokiego prawidłowego (130–139/85–89 mm Hg) decyzję o rozpoczęciu farmakoterapii podejmuje się na podstawie wielkości ryzyka

— zwłaszcza w przypadku współistnienia cukrzycy, niewydolności nerek lub u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka. W ostatnich latach zmodyfikowano to stanowisko. Na podstawie aktualizacji zaleceń ESH z 2009 roku stwierdzono jednak, że po szczegółowej analizie badań prospektywnych dotyczących tego zagadnienia ustalono, że brakuje danych z badań klinicznych, które potwierdzałyby korzyści z leczenia farmakologicznego u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym [3]. W badaniu *Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE)* korzyści z leczenia hipotensyjnego osiągnięto jedynie u chorych, u których początkowe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) wynosiły powyżej 140 mm Hg, ale nie u pacjentów z SBP poniżej tej wartości [4]. Jedynie u chorych na cukrzycę, jeśli występują subkliniczne uszkodzenia narządowe (szczególnie mikroalbuminuria lub białkomocz), istnieją przesłanki do włączenia leków hipotensyjnych w okresie przednadciśnieniowym.

Docelowe wartości ciśnienia tętniczego, podobnie jak moment rozpoczęcia terapii hipotensyjnej, budzą wątpliwości w świetle najnowszych badań klinicznych. Według zaleceń z 2007 roku u wszystkich pacjentów wartości ciśnienia tętniczego należy obniżyć poniżej 140/90 mm Hg, natomiast u chorych na cukrzycę oraz u pacjentów z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem (np. po udarze mózgu, zawale serca, z dysfunkcją nerek czy białkomoczem) docelowe ciśnienie powinno wynosić co najmniej < 130/80 mm Hg. Kontrowersje są związane z zaleceniami dotyczącymi docelowych wartości ciśnienia u chorych na cukrzycę i u osób obciążonych bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Zdaniem Roberta Fagarda, omawiającego wytyczne leczenia nadciśnienia ESH z 2009 roku, docelowe wartości RR < 130/80 mm Hg wydają się racjonalne, ale nie są uzasadnione wynikami badań z klinicznymi punktami końcowymi, a ponadto u większości pacjen-

tów bardzo trudno je osiągnąć [5]. W żadnym badaniu z randomizacją przeprowadzonym u chorych na cukrzycę nie uzyskano istotnych korzyści klinicznych przy obniżeniu ciśnienia skurczowego poniżej 130 mm Hg.

MONOTERAPIA I LECZENIE SKOJARZONE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Od wielu lat trwa dyskusja na temat sposobu inicjowania i prowadzenia terapii hipotensyjnej. Wymienia się zalety i wady monoterapii oraz leczenia skojarzonego. Pojedynczy preparat hipotensyjny redukuje ciśnienie tętnicze średnio o 20/10 mm Hg wartości skurczowo/rozkurczowej. W badaniu *Hypertension Optimal Treatment (HOT)*, w którym u prawie 90% chorych osiągnięto docelowe wartości ciśnienia tętniczego, aż u 70% pacjentów zastosowano terapię skojarzoną [6]. Na podstawie wysokości ciśnienia tętniczego w momencie rozpoczęcia kuracji można przewidzieć, ile leków hipotensyjnych będzie prawdopodobnie potrzebował pacjent, aby osiągnąć docelowe wartości ciśnienia tętniczego. Ma to znaczenie nie tylko dla szybszego osiągnięcia prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego, ale także dla uniknięcia frustracji pacjenta wynikającej z nieskuteczności terapii. Zgodnie z zaleceniami ESH/ECS leczenie za pomocą dwóch leków w małych dawkach powinno być zainicjowane przy znaczącym wzroście ciśnienia oraz przy wysokim lub bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym [2]. U chorego na cukrzycę należy stosować więcej niż jeden lek hipotensyjny już od momentu rozpoczęcia terapii. Dodatkowo zastosowanie dwóch leków hipotensyjnych w większym stopniu obniża ciśnienie tętnicze niż podwojenie dawki pojedynczego leku [7]. Może to wynikać ze wzmocnienia działania hipotensyjnego przez zastosowanie leków o różnych, synergistycznych mechanizmach działania. Dodatkowo zastosowanie mniejszych dawek minimalizuje działanie niepożądane poszczególnych leków. Do wad le-

czenia skojarzonego należą: koszty terapii, bardziej złożony schemat leczenia oraz możliwość, że chory przyjmuje lek, który jest zbędny. Wydaje się, że u chorych na cukrzycę wszystkie główne grupy leków hipotensyjnych — diuretyki tiazydowe, β -adrenolityki, inhibitory ACE, antagoniści wapnia oraz sartany — nadają się do rozpoczęcia i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniach [2, 8, 9]. Główne korzyści wynikają z samego obniżenia ciśnienia tętniczego i w dużej mierze nie zależą od rodzaju leku hipotensyjnego. Główne grupy leków hipotensyjnych nie różnią się istotnie w zakresie siły działania i w podobnym stopniu obniżają ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. U chorych na cukrzycę szczególnie znaczenie mają leki blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), które wpływają na zmniejszenie wydalania albumin z moczem i na długotrwałą ochronę czynności nerek. Inhibitory ACE lub antagoniści receptora angiotensynowego powinny być preferowane w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.

SCHEMATY LECZENIA SKOJARZONEGO

Na podstawie metaanalizy obejmującej 42 badania, w których uczestniczyło prawie 11 tysięcy chorych, dokonanej przez Walda i wsp., wskazano, że terapia za pomocą dwóch grup leków hipotensyjnych jest 5-krotnie skuteczniejsza, a także bezpieczniejsza niż monoterapia podwojoną dawką leku [7]. Dlatego powszechnym zaleceniem staje się połączenie dwóch leków hipotensyjnych już od początku terapii, zwłaszcza u chorych z wysokim wyjściowo ciśnieniem tętniczym oraz u pacjentów o zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym z powodu obecności powikłań narządowych lub chorób współistniejących. W zakresie preferowanych połączeń lekowych wyniki ostatnich prób klinicznych wskazują na istotne zalety lub wady niektórych kombinacji. Najbar-

►► Inhibitory ACE lub antagoniści receptora angiotensynowego powinny być preferowane w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym ◀◀

►► U chorego na cukrzycę należy stosować więcej niż jeden lek hipotensyjny już od momentu rozpoczęcia terapii ◀◀

dziej korzystne wyniki uzyskuje się dzięki połączeniu diuretyków tiazydowych lub tiazydopodobnych (indapamid) z inhibitorami ACE, sartanami lub antagonistami wapnia, a także z połączenia inhibitorów ACE czy antagonistów receptora angiotensyny z antagonistami wapnia. Te połączenia rekomendują zarówno eksperci europejscy, jak i krajowi [3, 8]. U chorych na cukrzycę skojarzenie inhibitora ACE z diuretykiem okazało się skuteczniejsze niż monoterapia w badaniu ADVANCE [4]. Stosowanie indapamidu z perindopilem, często w połączeniu z innymi podawanymi lekami hipotensyjnymi, spowodowało obniżenie ciśnienia tętniczego, co z kolei spowodowało zmniejszenie częstości występowania powikłań makro- i mikronaczyniowych o 9%, istotne zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 14%, a także zmniejszenie częstości występowania incydentów nerkowych (białkomocz, mikroalbuminuria, rozwój przewlekłej niewydolności nerek) o 21%. Wśród zalet łączenia inhibitora ACE czy sartanu z diuretykiem tiazydowym warto wymienić mniejsze ryzyko hipo-/hiperkalemii, a także zmniejszenie ryzyka rozwoju zaburzeń metabolicznych po diuretykach, takich jak wzrost insulinooporności czy hiperurykemia [10]. Dobry efekt synergicznego działania sartanu i diuretyku tiazydowego potwierdzono na podstawie wyników badania *Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE)* przeprowadzonego wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca [11]. Zalety połączenia inhibitorów ACE z antagonistami wapnia wykazano między innymi w badaniach *Avoiding Cardiovascular Events to Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH)* [12], *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA)* [13], czy *The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST)* [14]. Za pomocą skojarzenia tych grup leków wykorzystuje się kom-

plementarność mechanizmów w zakresie wpływu na naczynia, śródbłonek naczyń, układ endogennej fibrylizacji czy efekty nerkowe. Ponadto leki te, będąc neutralnie metaboliczne, można stosować u pacjentów z cukrzycą i zespołem metabolicznym. Wyniki badania ASCOT wykazały, że ryzyko wystąpienia cukrzycy *de novo* jest o 30% mniejsze w przypadku stosowanego neutralnie metabolicznego połączenia perindopril/amlodypina niż stosowanego skojarzenia atenolol/hydrochlorotiazyd [13]. W badaniu *The study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR)*, przeprowadzonym wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym i upośledzoną tolerancją glukozy, połączenie trandolaprilu z werapamilem w porównaniu ze skojarzeniem sartan/diuretyk okazało się nie tylko skuteczniejsze w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy, ale także wiązało się z poprawą zaburzeń gospodarki węglowodanowej [15, 16]. W badaniu ACCOMPLISH stwierdzono przewagę połączenia antagonisty wapnia z inhibitorem ACE nad połączeniem inhibitora ACE i diuretyku tiazydowego w zakresie ochrony przed powikłaniami narządowymi [12]. Wyniki badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)* spowodowały zmianę zaleceń Brytyjskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, w których połączenie inhibitora ACE z antagonistą wapnia uznano za rekomendowane u wszystkich osób z nadciśnieniem tętniczym poniżej 55. roku życia [17]. W badaniu INVEST połączenie inhibitora ACE (trandolapril) z antagonistą wapnia (werapamil) przyniosło podobne korzyści hipotensyjne jak stosowanie połączenia leku β -adrenolitycznego i diuretyku, jednak cechowało się korzystniejszymi działaniami metabolicznymi [14]. Dodatkowo werapamil zapobiega odruchowej aktywacji adrenergicznej i może być stosowany w przypadku skłonności do tachykardii. Problem kontroli rytmu serca jest niezwykle istotny. Wyniki licznych danych wskazują, że czynność serca powyżej 80 uderzeń na mi-

nutę stanowi niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a także z chorobą niedokrwinną serca [18].

Pojawiły się także doniesienia wskazujące na niekorzystne skojarzenia lekowe. Z zasady nie łączy się leków z jednej grupy (wyjątek stanowią diuretyki) oraz leków o podobnym mechanizmie działania (np. leki bezpośrednio rozszerzające naczynia i antagoniści receptora α_1 -adrenergicznego). Połączenie β -adrenolityk/diuretyk może sprzyjać rozwojowi cukrzycy i u osób obciążonych ryzykiem zaburzeń gospodarki węglowodanowej powinno się go unikać. Ostatnio powszechnie dyskutuje się na temat połączenia inhibitora ACE oraz antagonisty receptora angiotensynowego. W badaniu *Ongoing And Telmisartan Alone in combination with Ramipril* (ONTARGET) łączne stosowanie ramiprilu i telmisartanu okazało się skuteczne w redukcji ciśnienia tętniczego, jednak spowodowało zwiększenie objawów ubocznych, z wyjątkiem korzystnego wpływu na redukcję białkomoczu [19]. Połączenie inhibitor ACE/sartan wiąże się ze zwiększoną częstością dializ, ryzykiem pogorszenia czynności nerek, hiperpotasemią i hipotonią [10].

Ocenia się, że u około 20% chorych z nadciśnieniem należy kontrolować ciśnienie tętnicze za pomocą trzech i więcej różnych preparatów hipotensyjnych. W przypadku konieczności zastosowania u chorego na cukrzycę trzech leków najbardziej racjonalne jest połączenie diuretyku tiazydowego, antagonisty wapnia oraz leku blokującego układ renina-angiotensyna, chociaż sytuacja kliniczna może uzasadniać inne połączenia. W badaniu obejmującym 2231 chorych z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym wykazano istotnie większy efekt hipotensyjny przy rozpoczęciu terapii trójlekowej (amlodypina, walsartan, hydrochlorotiazyd) w porównaniu z terapią dwulekową [20].

ZALETY GOTOWYCH POŁĄCZEŃ LEKOWYCH

Ze względu na konieczność stosowania terapii skojarzonej w grupach podwyższonego ryzyka oraz u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym należy się zastanowić nad doborem właściwych preparatów. Od wielu lat wiadomo, że powinno się preferować leki długodziałające, przyjmowane raz na dobę. Analizując schemat dawkowania, do wyboru są następujące możliwości: gotowe połączenia lekowe lub stosowanie dwóch oddzielnych preparatów. Ograniczeniem pierwszego rozwiązania jest ustalona „na sztywno” proporcja między dawkami zastosowanych składników, chociaż coraz więcej firm przygotowuje zestaw możliwych połączeń dawek. Należy jednak zaznaczyć, że dostępne na rynku gotowe połączenia lekowe zawierają dawki najczęściej stosowane i dobrane w najbardziej optymalnych proporcjach. Najistotniejszy jednak pozostaje fakt, że zastosowanie dwóch preparatów w jednej tabletkę wydatnie zwiększa stopień przestrzegania przez chorego zaleceń lekarskich, który w przypadku nadciśnienia tętniczego pozostaje niestety nadal niski. Brak odpowiedniej współpracy pacjenta z lekarzem dotyczy nawet 50% chorych z nadciśnieniem tętniczym i może odnosić się do różnych aspektów przestrzegania zaleceń, począwszy od nieregularności wizyt lekarskich, przez niestosowanie się do zmiany stylu życia, do niesystematycznego przyjmowania przepisanych leków [8]. Efektem takiej sytuacji jest przede wszystkim brak skuteczności terapii i niedostateczna prewencja powikłań narządowych, ale także duże wahania ciśnienia, błędne rozpoznawanie postaci nadciśnienia opornego, a także stres lekarza, który traci wiarę w swoje umiejętności opanowania podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego. Jednym ze sposobów zwiększenia współpracy lekarza z pacjentem jest stosowanie prostych schematów dawkowania leków. Zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek oraz unikanie pre-

►► Z zasady nie łączy się leków z jednej grupy oraz leków o podobnym mechanizmie działania ◀◀

►► Powinno się preferować leki długodziałające, przyjmowane raz na dobę ◀◀

paratów dających objawy uboczne ma istotny wpływ na poprawę współpracy z chorym. Wszystkie te warunki spełniają gotowe połączenia lekowe. Zastosowanie jednej zamiast dwóch tabletek wzbudza ponadto u pacjenta pozytywne nastawienie do leczenia, a u lekarza przełamuje psychologiczną niechęć do politerapii.

Skuteczność terapii lekami złożonymi potwierdzono w badaniu STRATHE, w którym oceniano trzy różne schematy leczenia hipertensyjnego: preparatem złożonym, monoterapią z dopuszczalną zmianą leku w przypadku jego nieskuteczności oraz monoterapią z możliwością zwiększenia dawki leku lub dołączenia kolejnego preparatu. Po 9 miesiącach obserwacji najskuteczniejszą metodą okazało się rozpoczęcie terapii lekiem złożonym [21]. Należy założyć, że kierunki przyszłych badań będą się koncentrować nie tylko na poszukiwaniu nowych grup leków hipotensyjnych, ale także optymalnego doboru już uznanych preparatów, między innymi wykorzystując zasady farmakogenetyki. Coraz częściej mówi się także o planach rozpowszechnienia w kardiologii „cudownej polypill” — tabletki zawierającej oprócz kwasu acetylosalicylowego i statyny trzy leki hipotensyjne (diuretyk, β -adrenolityk i inhibitor ACE).

PIŚMIENNICTWO

- Ryden L., Standl E., Bartnik M. i wsp. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2007; 28: 88–136.
- 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.
- 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.
- 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: 829–840.
- Fargard R. Aktualizacja europejskich wytycznych postępowania w nadciśnieniu tętniczym: krótki przegląd dokumentu Grupy Roboczej European Society of Hypertension. *Med. Prakt.* 2010; 1: 17–27.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
- Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am. J. Med.* 2009; 122: 290–300.
- Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: 317–342.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–1252.
- Gaciong Z., Narkiewicz K., Tykarski A., Filipiak K.J., Opolski G. Miejsce gotowych połączeń lekowych w terapii nadciśnienia tętniczego — stanowisko ekspertów. *Nadciśnienie Tętnicze* 2009; 13: 363–370.
- Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIVE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. i wsp. AC-COMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417–2428.
- Dahlof 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.
14. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. 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. *JAMA* 2003; 289: 2805–2816.
 15. Bakris G., Molitch M., Zhou Q. i wsp. Reversal of diuretic-associated impaired glucose tolerance and new-onset diabetes: results of the STAR-LET study. *J. Cardiometab. Syndr.* 2008; 3: 18–25.
 16. Bakris G., Molitch M., Hewkin A. i wsp. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592–2597.
 17. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) — British Hypertension Society (BHS). Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. www.nice.org.uk/CG034guidance. [Accessed 12 July 2006].
 18. Palatini P., Benetos A., Grassi G. i wsp. Identification and management of the hypertensive patients with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J. Hypertens.* 2006; 24: 603–610.
 19. Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. i wsp. ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553.
 20. Calhoun D.A., Lacourciere Y., Chiang Y.T., Glazer R.D. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension* 2009; 54: 32–39.
 21. Mourad J.J., Waeber B., Zannad F. i wsp. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamid versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J. Hypertens.* 2004; 22: 2379–2386.