

¹Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku

²Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Możliwości poprawy skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego poprzez zwiększenie przestrzegania zaleceń przez pacjentów — korzyści stosowania leków łączonych

Possibilities to treat hypertension more effectively through augmentation of patients' adherence to treatment — benefits of fixed combination therapy

Summary

Unsuccessful control of hypertension is usually related to patients' non-compliance. Half of newly diagnosed patients taking part in educational meetings state that „close to normal” blood pressure during pharmacotherapy justifies stopping the drug treatment. Educational meetings improving knowledge on the disease help to achieve better therapy results due to information on potential drugs benefits and adverse effects. Most of the hypertensive patients need several drugs to control their blood pressure. The number as well as scheme antihypertensive pressure lowering drugs administration may influence therapy outcomes. Usage of long-acting combined drugs provides comfortable way of administration with simultaneous number of pills reduction.

key words: combined drugs, persistence, compliance, hypertension

Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 6, pages 525–535.

Wstęp

Choć skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego jest możliwe, w większości przypadków nie jest to jednak osiągalne. Często z tego powodu, że „leki nie działają u pacjentów, którzy ich nie przyjmują” („drugs don't work in patients who don't take them”), jak bardzo celnie podsumował ten problem dr Everett Koop, naczelny lekarz Stanów Zjednoczonych z czasów prezydentury Ronalda Reagana.

Wśród pacjentów z nowo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym uczestniczących w zajęciach edukacyjnych w ramach Polskiego Projektu 400 Miast [1] połowa badanych stwierdziła w teście przeprowadzonym przed zajęciami, że obecność prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego w trakcie farmakoterapii usprawiedliwia odstawienie przepisanego leku. Po edukacji odsetek prawidłowych odpowiedzi wzrósł do 76%, jednak błędne przekonanie chorych o tym, że można zaprzestać przyjmowania zaleconego przez lekarza preparatu po obniżeniu wartości ciśnienia jest bardzo rozpowszechnione.

Pacjent każdorazowo powinien być jasno informowany o konieczności długotrwałego stosowania leku. Duże znaczenie może mieć zwłaszcza wiedza na temat prawidłowych wartości ciśnienia oraz wartości docelowych leczenia. Wyniki badań analizują-

Adres do korespondencji: dr med. Radosław Szczęch
Regionalne Centrum Nadciśnienia Tętniczego
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AMG
ul. Dębinki 7c, 80–952 Gdańsk
tel.: (058) 349–25–44, 349–25–27, faks: (058) 349–26–01
e-mail: radeksz@amg.gda.pl

 Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428–5851

cych czynniki determinujące niedostateczną kontrolę nadciśnienia wykazały, że niezajomość celu terapii zwiększała prawdopodobieństwo nieskuteczności postępowania około 1,5-krotnie.

Nieprzyjmowanie leku w razie braku dolegliwości lub ich ustąpienia to kolejny problem leczenia hipotensyjnego. Pacjenci często nie uwzględniają ryzyka sercowo-naczyniowego i korzyści, które płyną ze skutecznej terapii [2]. Dobrym sposobem na przekonanie chorego do prowadzenia długotrwałego leczenia jest ciągle przypominanie o konieczności przyjmowania leku i poinformowanie o potencjalnych korzyściach, jakie może uzyskać, stosując preparaty hipotensyjne [3].

Niezwykle częstym problemem jest obawa chorych przed potencjalnymi działaniami niepożądanymi preparatów. Niestety powszechne jest przekonanie o licznych i różnorodnych skutkach ubocznych leków przeciwnadciśnieniowych. Częściowo wynika to z faktu, że chory o takich działaniach dowiaduje się w kolejce do gabinetu lekarskiego, z ulotki dołączonej do leku, z nieprofesjonalnych artykułów prasowych i programów telewizyjnych, a nie od lekarza [4].

Jedną z postulowanych przyczyn zaprzestania farmakoterapii przez chorych jest jej wpływ na jakość życia. Ostatnio opublikowano wiele doniesień [5] na temat lepszej współpracy z pacjentem w przypadku przyjmowania nowych klas leków hipotensyjnych [6].

Według nowych zaleceń *European Society of Hypertension* oraz *European Society of Cardiology* (ESH/ESC) z 2007 roku [7] istnieją przekonujące dowody pochodzące z prób klinicznych, że u większości pacjentów w celu kontroli ciśnienia tętniczego należy zastosować leczenie skojarzone [8]. Klasy leków (a także poszczególne preparaty w obrębie danej klasy) różnią się jednak typami i częstością występowania działań niepożądanych, które mogą wywoływać, a poszczególne osoby mogą się różnić podatnością na określone objawy uboczne. Ponadto, leki mogą odmiennie wpływać na czynniki ryzyka, uszkodzenia narządowe oraz poszczególne incydenty, a także wywierać swoiste działania ochronne w szczególnych grupach pacjentów.

Dokonując wyboru leków lub podejmując decyzję o ich niestosowaniu, należy zasadniczo uwzględnić między innymi wcześniejsze korzystne lub niekorzystne doświadczenia danego pacjenta z rozważaną klasą leków, zarówno pod względem efektu hipotensyjnego, jak i występowania działań niepożądanych. Jeżeli chory zaakceptuje swoją, nierzadko wieloletnią, terapię konkretnym preparatem, to przy konieczności dołączenia in-

nego leku warto rozważyć zastosowanie połączenia 2 leków w 1 tabletkę, z których jeden jest właśnie preparatem już stosowanym przez pacjenta. Wielu chorych poddanych wieloletniej terapii przyzwyczajają się nie tylko do nazwy preparatu, ale nawet do takich szczegółów, jak kształt tabletki czy kolor pudełka. Dlatego też często nazwa preparatu złożonego jest podobna do już stosowanego wcześniej leku — zawiera na przykład dodatkowe słowo („Kombi” czy „Plus”) lub przedrostek („Co-”) i pomaga przekonać chorego do podjęcia decyzji o intensyfikacji terapii. Pacjent uświadamia sobie, że zyskując dodatkową ochronę, nie traci korzystnych efektów akceptowanego przez siebie leku. Jest to przykład zachęcenia chorego do podjęcia współodpowiedzialności wraz z lekarzem w procesie terapeutycznym, czyli tak zwane *concordance*. Często przekonanie pacjenta do podjęcia lub zmiany terapii nie jest łatwe, co ilustrują podane niżej wskazówki pedagogiczne:

- gdy lekarz coś powiedział, nie znaczy to jeszcze, że pacjent to usłyszał;
- jeżeli pacjent to usłyszał, nie znaczy to jeszcze, że zrozumiał;
- jeżeli pacjent zrozumiał, nie znaczy to jeszcze, że się z tym zgadza;
- jeżeli zgadza się z tym, co usłyszał, nie znaczy to jeszcze, że się do tego zastosuje;
- jeżeli się zastosuje, nie znaczy to jeszcze, że będzie się do tego stosował na co dzień.

W zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku podkreślono, że w większości prób klinicznych najczęściej stosowanym schematem leczenia umożliwiającym skuteczne obniżenie ciśnienia i osiągnięcie z góry zaplanowanej wartości ciśnienia docelowego było połączenie 2 lub więcej leków hipotensyjnych. Stwierdzono, że terapia skojarzona jest jeszcze częściej potrzebna u chorych na cukrzycę, pacjentów z chorobą nerek lub osób z grupy wysokiego ryzyka, a zasadniczo zawsze wtedy, gdy dąży się do osiągnięcia niższego ciśnienia docelowego [9]. Na przykład w niedawno przeprowadzonej dużej próbie klinicznej obejmującej pacjentów z nadciśnieniem z grupy wysokiego ryzyka około 9 na 10 osób otrzymywało co najmniej 2 leki hipotensyjne, aby uzyskać obniżenie ciśnienia poniżej 140/90 mm Hg [10].

W niniejszym opracowaniu omówiono przyczyny nieskuteczności terapii hipotensyjnej, ze szczególnym uwzględnieniem niesystematyczności w przyjmowaniu leków i jej przyczyn oraz preparatów złożonych jako istotnego elementu w poprawie efektywności terapii przeciwnadciśnieniowej.

Tło epidemiologiczne i przyczyny braku skuteczności kontroli nadciśnienia tętniczego

Warto w tym kontekście pokrótce przypomnieć dane epidemiologiczne dotyczące częstości nadciśnienia tętniczego i jego kontroli w populacji polskiej. W badaniu NATPOL PLUS nadciśnienie tętnicze stwierdzono wśród 29% dorosłych Polaków. U 30% respondentów zanotowano ciśnienie wysokie prawidłowe, u 21% — prawidłowe, zaś tylko u 20% — ciśnienie optymalne. Przeliczając te dane na wielkość dorosłej populacji Polski, można przyjąć, że na nadciśnienie tętnicze choruje 8,6 mln osób, zaś u kolejnych 8,9 mln pacjentów z ciśnieniem tętniczym wysokim prawidłowym istnieje ryzyko wystąpienia choroby nadciśnieniowej.

Wykrywalność nadciśnienia tętniczego w Polsce wyniosła 67%. Aż 45% osób z nadciśnieniem tętniczym leczono nieskutecznie, zaś 10% w ogóle nie poddano terapii. Skuteczność leczenia wśród wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym wyniosła 12% i była istotnie większa wśród kobiet (14%) niż u mężczyzn (10%). Zakłada się, że choroba nadciśnieniowa jest leczona skutecznie, gdy u pacjenta osiągnięto wartość ciśnienia skurczowego poniżej 140 mm Hg, a rozkurczowego poniżej 90 mm Hg. Zadowolającą kontrolę ciśnienia stwierdza się u około 15% kobiet i 8% mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym. Kontrola ciśnienia jest szczególnie zła w populacji mężczyzn z nadciśnieniem w wieku poniżej 40 lat i wynosi mniej niż 4%.

Nadciśnienie tętnicze jest poważnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i naczyniowo-mózgowych. Nielezione lub leczone niewłaściwie stanowi istotną przyczynę wysokiego odsetka zgonów z powodu incydentów sercowo-naczyniowych. Skuteczna terapia nadciśnienia tętniczego powoduje zmniejszenie ryzyka wystąpienia jego powikłań nawet o 40%. Jednak wielu chorych pomimo stwierdzenia podwyższonej wartości ciśnienia nie leczą się wcale lub leczą się nieregularnie.

Strasser [11] podsumował powyższe obserwacje w 3 paradoksalnych stwierdzeniach dotyczących nadciśnienia tętniczego:

- nadciśnienie tętnicze jest stosunkowo łatwe do rozpoznania, ale często nierozpoznawane;
- nadciśnienie tętnicze jest stosunkowo łatwe do leczenia, ale często w ogóle nielezione;
- skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego jest możliwe, ale nadciśnienie w większości przypadków nie jest leczone skutecznie.

Najczęstszą przyczyną nieskuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego jest brak współpracy pacjenta z lekarzem zarówno w zakresie farmakoterapii,

jak i zmiany stylu życia. Lekarz w trakcie standardowej wizyty nie jest w stanie przekazać pacjentowi wszystkich niezbędnych informacji dotyczących zagrożenia związanego z chorobą i korzyści płynących z jej leczenia.

Efektywność terapii przeciwnadciśnieniowej znacznie wzrasta wraz z odpowiednią motywacją pacjentów do przestrzegania zaleceń. Poziom motywacji zależy w dużym stopniu od pozytywnych doświadczeń chorego i od stopnia jego zaufania do lekarza. Istotna jest również świadomość dotycząca konieczności przestrzegania zasad terapii (regularnego zażywania leków) oraz zmiany dotychczasowego stylu życia (redukcji masy ciała, eliminacji używek, stosowania diety z ograniczeniem soli, zwiększenia aktywności fizycznej oraz wykonywania samodzielnych domowych pomiarów ciśnienia tętniczego).

Rozpatrując problem nieskuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego, zazwyczaj w pierwszej kolejności dostrzega się wiele czynników bezpośrednio dotyczących pacjenta, do których zwykle należą: niesystematyczność w przyjmowaniu leków oraz niestosowanie się do zaleceń terapii niefarmakologicznej.

Na brak systematycznego przyjmowania leków hipotensyjnych wpływać może między innymi skomplikowane dawkowanie lub dawkowanie leku kilka razy na dobę, a przede wszystkim brak motywacji pacjentów do leczenia oraz nieświadomość ryzyka związanego z tym schorzeniem, przebiegającym najczęściej bezobjawowo.

Z kolei wśród czynników sprzyjających lepszej kontroli ciśnienia istotne znaczenie mają: wykształcenie, wykonywanie codziennych pomiarów ciśnienia, aktywność zawodowa oraz ograniczenie soli w diecie.

Poziom wykształcenia warunkuje lepszą świadomość i wiedzę na temat choroby. Z kolei na wiedzę wpływają programy edukacyjne adresowane do pacjentów, które poprzez uzupełnienie informacji na temat nadciśnienia przyczyniają się również do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego i poprawy w zakresie współpracy z lekarzem.

Mechanizm i czas działania leków hipotensyjnych mogą się wiązać ze skutecznością leczenia nadciśnienia. Wykazano większą skuteczność terapii hipotensyjnej preparatami o długim czasie działania stosowanymi raz na dobę w porównaniu z preparatami, które należy przyjmować kilka razy dziennie. Wpływają one korzystnie na współpracę pacjenta z lekarzem oraz zapewniają prawidłową wartość ciśnienia w nocy.

W badaniach analizujących zależne od chorego przyczyny braku skuteczności leczenia wykazano, że najistotniejsze czynniki związane z brakiem efektywności leczenia to:

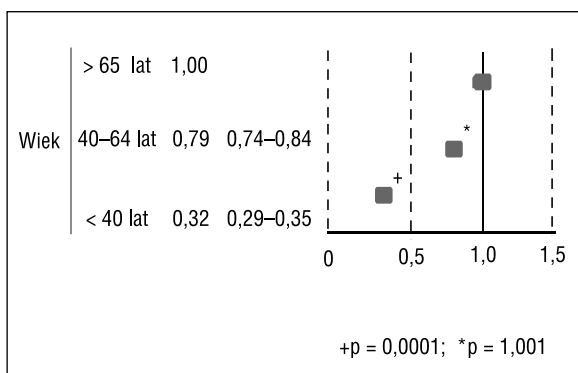
- starszy wiek;
- duża liczba przepisanych leków;
- brak wiedzy, do jakiej wartości należy obniżyć ciśnienie tętnicze;
- zgłaszanie objawów ubocznych, które w odczuciu pacjenta wiążą się z działaniem przepisane go leku;
- płeć męska;
- brak wizyty kontrolnej u lekarza w okresie ostatnich 12 miesięcy;
- częstsze dawkowanie leków;
- dawkowanie wieczorem;
- przewodnienie organizmu.

W badaniu *Pennsylvania Pharmaceutical Contract for the Elderly Program (PACE)* [12] stwierdzono, że podstawowymi czynnikami decydującymi o nieprze strzeganiu przyjmowania leków przeciwnadciśnie niowych w populacji ponad 51 000 chorych w wieku 65 lat i starszych były choroby układów innych niż sercowo-naczyniowy. Leki hipotensyjne o 40–60% rzadziej przyjmowały osoby z zaporową chorobą płucną, depresją, chorobami przewodu pokarmowe go oraz chorobą zwyrodnieniową stawów.

Jednocześnie Bloom i wsp. [13], rozpatrując wpływ wieku na kontynuację terapii hipotensyjnej, stwierdzili, że najrzadziej leczenie kontynuują pa cjenci poniżej 40. roku życia (ryc. 1).

Uważa się, że zachowania lekarzy są również istotnym źródłem niepowodzenia terapii, ze względu na niedostateczną determinację w lecze niu i niewykorzystywanie wszystkich możliwości terapeutycznych, zwłaszcza u chorych ze stosun kowo nieznacznie podwyższonym ciśnieniem tętniczym.

Wydaje się, że przyczyną niskiej skuteczności te rapii nadciśnienia może być też obawa przed obniże niem ciśnienia do wartości zalecanych przez eksper tów, a nawet nieznanostwo nowych kryteriów. Przy



Rycina 1. Wpływ wieku na kontynuację leczenia przeciwnadciśnieniowego. Na podstawie: Bloom B.S. Clin. Ther. 1998; 20: 671–681
Figure 1. The influence of age on compliance in hypertension

stosowaniu obecnie dostępnych preparatów obniża nie ciśnienia skurczowego wynoszącego poniżej 140 mm Hg i rozkurczowego poniżej 90 mm Hg, zaś w wybranych grupach podwyższonego ryzyka odpo wiednio poniżej 130 mm Hg i poniżej 80 mm Hg, do wartości ciśnienia dobrze tolerowanego przez pacjen ta jest możliwe, bezpieczne i korzystne.

Definicje pojęć określających przestrzeganie zaleceń lekarskich i współpracę pacjenta z lekarzem

W celu opisanie różnych form postępowania pa cjenta wprowadzono w literaturze anglojęzycznej wiele pojęć określających przestrzeganie zaleceń le karskich:

— *compliance* — przestrzeganie zaleceń lekar skich w zakresie odsetka przyjmowanych dawek le ków;

— *persistence* — wytrwałość w stosowaniu terapii dotycząca czasu przyjmowania leku (od jej rozpo częcia do zakończenia);

— *concordance* — poprawa współpracy i współ- odpowiedzialność zarówno pacjenta, jak i lekarza — nowoczesna definicja roli pacjenta i lekarza w świa domym dokonaniu wyboru terapii i współodpowie dzialności za podjęte decyzje.

Oczywiście zdefiniowane wyżej pojęcia zależą od wielu czynników związanych z pacjentem, rodzajem choroby, sposobem leczenia, organizacją służby zdrowia w zakresie danej jednostki chorobowej oraz od warunków socjalnych i ekonomicznych. Istnieje zależność między dotkliwością choroby i stopniem przestrzegania zaleceń lekarskich.

Pacjenci robią sobie przerwy w terapii — im cho roba jest mniej dotkliwa, tym bardziej prawdopodo bne staje się niepełne przestrzeganie zaleceń lekar skich. Wspominana już niedostateczna kontrola nad ciśnienia tętniczego wynika między innymi właśnie z niewielkiej liczby objawów występujących u cho rych, zwłaszcza z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym.

W badaniach przeprowadzonych wśród pacjen tów z nadciśnieniem w Holandii po 10-letniej ob serwacji 39% osób kontynuowało terapię, taki sam odsetek odstawił leki, a 22% chorych czasowo za przestało przyjmowania preparatu, a następnie po wróciło do stosowania leczenia [5]. W badaniu tym oceniono również *compliance* wśród osób stale przyjmujących leki po okresie rocznej terapii i wy kazano, że 50% z nich zrezygnuje z leczenia w cza sie następnym 2 lat.

Ponadto, wraz z upływem czasu terapii hipotensyjnej obserwuje się również zmniejszenie *persistence* — do około 50% po 4 latach. Stopień przestrzegania zaleceń lekarskich wynika również z działań niepożądanych wywoływanych przez leki. Do substancji najlepiej tolerowanych, a więc i utrzymujących *persistence* na najwyższym poziomie, należą inhibitory konwertazy angiotensyny II oraz sartany. Najgorszą *persistence* w grupie leków hipotensyjnych stwierdzono wśród osób stosujących diuretyki [14].

Konsekwencje niedostatecznego przestrzegania zaleceń lekarskich to dodatkowe wizyty, niewskazana intensyfikacja terapii (zwiększanie dawek i dodawanie nowych leków) oraz wzrost ryzyka działań niepożądanych. Objawy uboczne i wysokie koszty leczenia zmniejszają gotowość pacjentów do kontynuowania terapii. Poprawa *compliance* oraz *persistence* powodują zwiększenie prawdopodobieństwa osiągnięcia zakładanej kontroli ciśnienia tętniczego, mniejszej liczby wizyt i zmian leków oraz poprawy jakości opieki terapeutycznej.

Wykazano również, że przestrzeganie zaleceń lekarskich jest lepsze wśród pacjentów, którzy już od dłuższego czasu przyjmują leki hipotensyjne niż u osób z nowo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym [15].

Do najważniejszych problemów związanych z przestrzeganiem zaleceń lekarskich należą: zła komunikacja z lekarzem, niska motywacja, złożoność sposobu leczenia (liczba i schemat przyjmowania preparatów), ostre i późne działania niepożądane, obniżona motywacja, słabe wykształcenie nawyku przyjmowania preparatu.

W związku z powyższym oczywistą metodą poprawy *compliance* u pacjentów wydaje się uproszczenie schematu dawkowania (lek podawany raz na dobę), a także różne sposoby przypominania o zażyciu leków (karteczki, pojemniki na leki) oraz zachęcanie do samokontroli ciśnienia tętniczego.

W badaniach porównujących różne metody zwiększania stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich wykazano, że nie istnieje jeden najskuteczniejszy sposób znamienne zwiększający *compliance*. Dlatego też jedynie stosowanie jednocześnie kilku metod może przynieść zadowalające rezultaty. Według Petersona i wsp. [16] najefektywniejsza wydaje się zmiana sposobu dawkowania leków na bardziej przystępny dla pacjenta, zwłaszcza uwzględnienie ograniczenia liczby tabletek i przyjmowania ich w jednej dawce dobowej.

Jak wspomniano, osoby z nadciśnieniem tętniczym wymagają z reguły stosowania wielu leków w celu uzyskania zakładanych celów terapeutycznych.

Nowym podejściem w leczeniu nadciśnienia jest stosowanie leków łączonych o ustalonych dawkach, które zwiększają: skuteczność terapii i stopień przestrzegania zaleceń lekarskich, zmniejszają koszty leczenia, są wygodne w użyciu, a pacjenci postrzegają je lepiej (1 zamiast 2 tabletek), a ponadto nie powodują one zwiększenia działań niepożądanych.

Sturkenboom i wsp. [17] porównali *compliance* u pacjentów przyjmujących preparat łączony składający się z inhibitora konwertazy angiotensyny i diuretyku oraz chorych stosujących oba leki w osobnych tabletkach. Prześledzono realizację recept pacjentów w okresie 2 lat. Wykazano, że przestrzeganie zaleceń lekarskich dotyczących dawkowania i sposobu przyjmowania preparatów było o 21% wyższe w 12-miesięcznej obserwacji oraz 17% wyższe w 24-miesięcznej obserwacji wśród osób otrzymujących leki łączone. Również iloraz szans nieprzestrzegania zaleceń lekarskich był większy wśród pacjentów przyjmujących 2 tabletki niż u osób stosujących lek łączony (iloraz szans — 2,09; 95-procentowy przedział ufności — 1,69–2,59).

Im więcej różnych preparatów przyjmują pacjenci, tym większą korzyść odnoszą z terapii lekami łączonymi. *Compliance* u osób otrzymujących preparaty łączone jest istotnie większa (87,9%) niż *compliance* u chorych stosujących te same leki jako osobne preparaty (69,2%; $p < 0,001$) [18].

W badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów przyjmujących lek łączony z inhibitora konwertazy angiotensyny oraz diuretyku wykazano większą *persistence* niż u osób stosujących leki w postaci 2 tabletek (68,7% dla preparatu łączonego vs. 57,8% dla osobnych tabletek, co odpowiada różnicy 18,8%; $p < 0,05$) [19]. Podobne wyniki uzyskano, analizując realizację recept w aptekach w Holandii [16]. Zależność przestrzegania zaleceń lekarskich na korzyść przyjmowania preparatu łączonego zależała również od wieku (z wyjątkiem grupy wiekowej 18–39 lat, w której przestrzeganie zaleceń lekarskich było podobne niezależnie od formy przyjmowanych leków) [20].

Połączenia dwóch leków i zalety skojarzonej terapii hipotensyjnej

W praktyce lekarskiej nadal dość powszechny jest pogląd, że terapię nadciśnienia należy opierać na jednym leku. Tymczasem nie ma to uzasadnienia w przypadku nadciśnienia 2. i 3. stopnia lub nadciśnienia współistniejącego z cukrzycą, ponieważ za pomocą monoterapii nie udaje się osiągnąć oczekiwanych celów terapeutycznych.

W zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku następujące połączenia dwulekowe okazały się skuteczne i dobrze tolerowane, a ponadto zastosowano je z powodzeniem w randomizowanych próbach klinicznych, w których oceniano skuteczność leczenia za pomocą:

- diuretyku tiazydowego i inhibitora konwertazy angiotensyny;
- diuretyku tiazydowego i antagonisty receptora angiotensynowego;
- antagonisty wapnia i inhibitora konwertazy angiotensyny;
- antagonisty wapnia i antagonisty receptora angiotensynowego;
- antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego;
- β -adrenolityku i antagonisty wapnia (z grupy pochodnych dihydropirydyny).

Obecnie powszechnie dostępne są połączenia 2 leków w 1 tablecie, zwykle w małych dawkach (choć czasami zarówno w mniejszych, jak i większych), a zwłaszcza połączenia antagonisty receptora angiotensynowego z diuretykiem tiazydowym, inhibitora konwertazy angiotensyny z diuretykiem tiazydowym lub antagonistą wapnia, β -adrenolityku z diuretykiem oraz tiazydu z diuretykiem oszczędzającym potas. Mimo że stała proporcja dawek składników leku złożonego ogranicza elastyczność zwiększania i zmniejszania intensywności leczenia, stosowanie stałych połączeń zmniejsza liczbę tabletek, które muszą być przyjmowane przez pacjenta, a to korzystnie wpływa na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych [21]. Preparatami złożonymi można zastępować stosowane dotychczas 2 leki, za pomocą których uzyskiwano dobrą kontrolę ciśnienia, ale stałe połączenia małych dawek można również rozważać jako leczenie pierwszego rzutu, o ile jest wskazane rozpoczynanie terapii od połączenia 2 leków, a nie od monoterapii.

Badania dowodzą, że skuteczność monoterapii jest ograniczona. Po odjęciu efektu placebo obserwowanego w badaniach klinicznych okazuje się, że pozwala ona na obniżenie ciśnienia tętniczego o około 10/5 mm Hg. W badaniu *Hypertension Optimal Treatment Study* (HOT), obejmującym 18 790 pacjentów, u 68% osób, które podczas ostatniej wizyty kontrolnej leczono 2 lub większą liczbą leków, osiągnięto redukcję ciśnienia rozkurczowego o około 20–24 mm Hg. W 36. miesiącu trwania badania osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia rozkurczowego wymagało zastosowania politerapii u następujących odsetków pacjentów:

- ≤ 90 mm Hg u 63%;
- ≤ 85 mm Hg u 68%;
- ≤ 80 mm Hg u 74%.

Zaobserwowano również, że wraz z czasem trwania badania zwiększał się odsetek osób, które należało poddać politerapii. W badaniu *Treatment of Mild Hypertension Study* (TOMHS) [22], po odjęciu wartości obniżenia ciśnienia tętniczego uważanego za efekt placebo, monoterapia powodowała redukcję ciśnienia o 5/4–11/5 mm Hg niezależnie od stosowanej grupy leków (inhibitory konwertazy angiotensyny, β -adrenolityki, diuretyki, antagonisty wapnia lub α -adrenolityki). Z danych pochodzących z angielskiego raportu z 1994 roku wynika, że aż u 60% pacjentów stosowano monoterapię. Natomiast w jednym z badań włoskich [23] 44% osób osiągnęło docelowe wartości ciśnienia tętniczego, co wymagało poddania terapii skojarzonej 60% chorych.

Guerrero i wsp. [24] stwierdzili, że w celu zapewnienia zadowalającej kontroli ciśnienia tętniczego konieczne jest przyjmowanie co najmniej 80% dawek leku. Można dokonać podziału pacjentów w zależności od poziomu współpracy z lekarzem: niewspółpracujący (*non-compliers*) stanowią 5–10%, częściowo współpracujący (*partial compliers*) — 30–40%, natomiast całkowicie współpracujący (*full compliers*) — 50–60%. Aby uznać pacjenta za częściowo współpracującego, musi on przyjmować 60–70% dawek przepisanych leków. Chory całkowicie współpracujący przyjmuje 80–100% dawek [25]. Zaobserwowano, że stopień współpracy pacjenta z lekarzem zależy od dziennej liczby przepisanych mu tabletek [26] i obniża się wraz z jej wzrostem.

Melikian i wsp. [27], którzy ocenili odsetek zużytych tabletek u chorych na cukrzycę, uzyskali podobne dane. Osobne dawkowanie gliburidu i metforminy prowadziło do przyjmowania średnio 54% zalecanych dawek leków. Zastosowanie takiej samej terapii przy wykorzystaniu preparatu złożonego z obu tych leków zwiększyło odsetek przyjętych dawek do 77%.

Uproszczenie terapii dzięki użyciu złożonego preparatu hipotensyjnego znacznie poprawia motywację pacjenta do ścisłego przestrzegania zaleceń lekarskich. Zastosowanie stałych dawek 2 leków hipotensyjnych zwiększa prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia tętniczego u większej liczby osób w krótszym czasie, co zmniejszy z kolei liczbę wizyt kontrolnych oraz modyfikacji stosowanych dawek i preparatów. Można w takiej sytuacji oczekiwać większej satysfakcji pacjenta z terapii, a także poprawy współpracy [21]. Zastosowanie tych preparatów powoduje też wzrost efektywności kosztów [28].

Idealny lek złożony pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego musi spełniać następujące kryteria [29]:

- poszczególne grupy leków wchodzące w jego skład powinny charakteryzować się różnymi, wza-

jemnie uzupełniającymi się mechanizmami działania hipotensyjnego;

— sumujące się działanie obu składników preparatu złożonego powinno pozwolić na osiągnięcie większego spadku ciśnienia tętniczego niż przy zastosowaniu poszczególnych jego składników w monoterapii;

— poprzez połączenie dwóch grup leków w mniejszych dawkach liczba wywoływanych przez nie działań niepożądanych powinna być mniejsza;

— powinien być podawany raz na dobę,

— powinien zapewnić skuteczniejszą ochronę przed powikłaniami narządowymi nadciśnienia.

W badaniu *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension* (LIFE) [30], którym objęto 9 193 chorych z przerostem lewej komory, 65% pacjentów wymagało zastosowania leczenia skojarzonego. Wyniki badania PRATIK przeprowadzonego we Francji [31] potwierdzają te obserwacje. Wzięło w nim udział 3153 lekarzy, z których każdy opisywał leczenie 3 kolejnych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ogółem 14 066 osób włączonych do rejestru). Chorych podzielono na grupy w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego: bez dodatkowych czynników ryzyka, z 1–2 dodatkowymi czynnikami, z 3 lub więcej czynnikami ryzyka, uszkodzeniem narządowym, cukrzycą lub chorobą sercowo-naczyniową. Wykazano, że wraz ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego zmniejsza się kontrola nadciśnienia tętniczego — grupa o najmniejszym ryzyku osiągała wartości docelowe ciśnienia tętniczego w 42,9% (33% stosowało leczenie skojarzone), natomiast w grupie o największym ryzyku u 27,0% pacjentów nadciśnienie było dobrze kontrolowane, mimo że aż 50% poddano politerapii. Autorzy podkreślają, że leczenie nadciśnienia tętniczego nadal nie jest optymalne, szczególnie u osób z największym ryzykiem, zwykle bardziej opornych na leczenie, oraz że zastosowanie terapii skojarzonej u większej liczby chorych pozwoliłoby na lepszą kontrolę wartości ciśnienia tętniczego. Podobne wyniki uzyskano także w innych badaniach klinicznych [32–34].

Wdrożenie monoterapii może też być przyczyną częstszego występowania objawów ubocznych przy stosowaniu większych dawek leków, prowadzącego do zmniejszenia współpracy pacjenta z lekarzem [35]. Alternatywę stanowi łączenie leków pochodzących z różnych grup, co pozwala na dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego poprzez działanie na różne mechanizmy patofizjologiczne [36, 37].

Celem badania *STRAtegies of Treatment in Hypertension: Evaluation* (STRATHE) [38] było porównanie skuteczności hipotensyjnej 3 przedstawionych wyżej strategii rozpoczęcia terapii nadciśnie-

nia, a więc zwiększającej się dawki preparatu złożonego (perindopril i indapamid), atenololu z zamianą na losartan, a w dalszej kolejności na amlodipinę, oraz zwiększającej się dawki walsartanu z dodaniem hydrochlorotiazidu. Badaniem objęto 533 pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym równym lub wyższym niż 160/95 mm Hg, przydzielonych losowo do trzech grup. Dostosowanie dawki i ocenę skuteczności (ciśnienie tętnicze < 140/90 mm Hg) przeprowadzano po 3, 6 i 9 miesiącach leczenia. Metoda rozpoczynania leczenia od preparatu złożonego perindopril/indapamid okazała się istotnie skuteczniejsza od monoterapii sekwencyjnej i terapii stopniowanej. Znamienne większy był również odsetek pacjentów leczonych preparatem złożonym perindopril/indapamid, u których normalizację ciśnienia osiągnięto bez wystąpienia jakichkolwiek objawów ubocznych (56%) w porównaniu z grupą stosującą atenolol (42%) i walsartan (42%).

Zalety łączenia zredukowanych dawek leków hipotensyjnych

Przez wiele lat zalecaną metodą terapeutyczną było zwiększanie dawki stosowanego leku hipotensyjnego w przypadku braku skuteczności dotychczasowego leczenia nadciśnienia tętniczego [39]. Nie ma wątpliwości, że prowadziło to do obniżenia ciśnienia tętniczego, jednak kosztem zmniejszenia tolerancji leczenia. Ponieważ większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga stosowania terapii przez całe życie, dlatego szczególnie ważne jest, aby w jak najmniejszym stopniu obniżała ona jego jakość. Wraz ze zwiększaniem dawki przyjmowanego leku wzrasta prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Objawami ubocznymi leków zależnymi od dawki mogą być: bradykardia i skurcz oskrzeli w czasie przyjmowania β -adrenolityków, hipotensja ortostatyczna podczas stosowania α -adrenolityków, hiperkaliemia i kaszel związane z inhibitorami konwertazy angiotensyny, bóle głowy i zaczerwienienie twarzy w trakcie przyjmowania dihydropirydynowych antagonistów wapnia oraz senność i suchość ust związane z centralnymi sympatykolitykami. Po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych w dużych dawkach mogą wystąpić niepożądane działania metaboliczne: hipokaliemia, hiperglikemia, hiperurykemia oraz hipercholesterolemia [40], które mogą zmniejszać korzyści związane z normalizacją ciśnienia tętniczego, szczególnie u chorych na cukrzycę [41]. Hipokaliemia natomiast może być przyczyną zagrażających życiu arytymii [42].

Zastosowanie terapii skojarzonej nie tylko umożliwia osiągnięcie lepszego efektu hipotensyjnego, ale pozwala także na obniżenie przyjmowanych dawek leków w porównaniu z ich zastosowaniem w monoterapii, co umożliwia uzyskanie mniejszej liczby działań niepożądanych i lepszej współpracy z pacjentem.

Zalety łączenia inhibitora konwertazy angiotensyny z diuretykiem tiazydowym

Zarówno inhibitory konwertazy angiotensyny, jak i diuretyki tiazydowe mają ugruntowaną pozycję w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W wytycznych zaleca się stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny jako leków pierwszego rzutu, szczególnie u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą, nefropatią, chorobą niedokrwinną serca, zwłaszcza po zawale serca, a także u osób z nadciśnieniem powikłanym przerostem lewej komory.

Diuretyki tiazydowe natomiast zaleca się jako leki pierwszego rzutu u chorych w starszym wieku, a w raporcie JNC-7 — nawet u wszystkich pacjentów. U osób wymagających zastosowania terapii skojarzonej jednym z najczęściej przepisywanych leków jest diuretyk tiazydowy [43]. W Polsce w leczeniu skojarzonym najczęściej stosuje się diuretyk tiazydopodobny — indapamid. Wykazano zdolność diuretyków do zwiększania skuteczności hipotensyjnej wszystkich pozostałych grup preparatów. Z tego powodu zarówno w Europie, jak i w Stanach Zjednoczonych do terapii pierwszego rzutu zatwierdzono wyłącznie leki złożone zawierające preparaty moczopędne [44]. Stosowanie dużych dawek tych leków może jednak powodować opisane wyżej, liczne niepożądane działania metaboliczne, do których najczęściej należą: hipokaliemia, hiperurykemia i hiperglikemia [45].

Połączenie diuretyków z inhibitorami konwertazy angiotensyny może przynosić potencjalnie więcej korzyści niż inne połączenia, ze względu na uzupełniające się wzajemnie działanie obu tych grup leków. Jest to jedyne połączenie wywołujące synergistyczny efekt hipotensyjny, czyli większy niż suma działania hipotensyjnego obu preparatów. Diuretyki, powodując hipowolemię, prowadzą do wzrostu aktywności reninowej osocza. Tym samym siła działania hipotensyjnego inhibitora konwertazy angiotensyny jest znacznie większa niż w przypadku monoterapii tym lekiem. Jednocześnie aktywność reninowa osocza jest niwelowana przez inhibitor konwertazy angiotensyny, a ten z kolei zapobiega najważniejszym objawom ubocznym diuretyków tiazydowych — hipokaliemii, hiperurykemii i nasileniu insulinooporności. Połączenie to będzie szczególnie

korzystne u chorych na cukrzycę ze względu na konieczność intensywniejszego obniżenia ciśnienia tętniczego, ochronne działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny na nerki i wrażliwość na insulinę.

Połączenie diuretyku (indapamidu) z inhibitorem konwertazy angiotensyny (perindoprilem) okazało się bardzo skuteczne w prewencji wtórnej udarów mózgu. W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu *Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS) wykazano, że połączenie perindoprilu i indapamidu u chorych po przebytych udarze mózgu lub przemijającym ataku niedokrwinnym w ciągu kolejnych 5 lat istotnie zmniejsza częstość ponownych udarów (o 43%), i to niezależnie od współistnienia nadciśnienia tętniczego. Zastosowane w badaniu PROGRESS leczenie skojarzone („kombi”) zmniejszyło również ryzyko wystąpienia zawału serca (o 42%) i śmiertelności sercowo-naczyniowej (o 28%). Zaobserwowano też zmniejszenie częstości występowania demencji [46].

Zastosowanie połączenia inhibitora konwertazy angiotensyny z diuretykiem tiazydowym w terapii hipotensyjnej pierwszego rzutu

W Polsce dostępne są już preparaty złożone pierwszego rzutu będące połączeniem inhibitora konwertazy angiotensyny (perindoprilu) i diuretyku tiazydopodobnego (indapamidu). Skuteczność hipotensyjną tych preparatów określano we wspomnianym już badaniu STRATHE, gdzie leczenie złożonym lekiem hipotensyjnym pierwszego rzutu (perindopril/indapamid) okazało się istotnie skuteczniejsze od monoterapii sekwencyjnej i terapii stopniowanej, przy znamiennej niższej odsetku działań niepożądanych.

Oceniano również wpływ leku złożonego perindopril/indapamid na regresję przerostu lewej komory, który jest najczęstszym uszkodzeniem narządowym w przebiegu nadciśnienia tętniczego, a ostatnie badania wykazały, że jego zmniejszenie wiąże się z dodatkową redukcją ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [30, 47, 48]. W badaniu *Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind Study* (REASON) [47] porównano wpływ leku złożonego pierwszego rzutu (połączenia perindoprilu z indapamidem) i atenololu na wartość ciśnienia i masę lewej komory u 406 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym i umiarkowanym. Zarówno w przypadku oceny efektu hipotensyjnego, jak i zmniejszenia masy lewej komory wskazano na przewagę leku złożonego.

Właściwości nefroprotektoryjne złożonego leku hipotensyjnego pierwszego rzutu (perindopril/indapamid) analizowano w badaniu *PREterax in albuMInuria rEgRession* (PREMIER) [50]. Uznany wskaźnikiem działania nefroprotektoryjnego jest wpływ leczenia na mikroalbuminurię, która stanowi niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. W badaniu PREMIER porównano wpływ połączenia perindopril/indapamid i enalaprilu na wydalanie albumin u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. Większa redukcja wydalania albumin pod wpływem preparatu złożonego z perindoprilu i indapamidu przełożyła się na istotnie mniejsze ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych w tej grupie osób, mimo niewielkiej liczby badanych ($n = 457$). Było to zapewne spowodowane stosunkowo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym w badanej populacji obciążonej jednocześnie nadciśnieniem i cukrzycą, większą redukcją ciśnienia pod wpływem zastosowania leku złożonego pierwszego rzutu (perindopril/indapamid) i wspomnianym efektywniejszym działaniem nefroprotektoryjnym. Wyniki tego badania potwierdziły słuszność strategii rozpoczynania terapii od preparatu złożonego z inhibitora konwertazy angiotensyny i diuretyku tiazydowego również u chorych na cukrzycę i osób, u których istnieje ryzyko wystąpienia nefropatii.

Duża skuteczność hipotensyjna, działanie nefroprotektoryjne, kardioprotektoryjne i wazoprotektoryjne, korzystny wpływ na insulinowrażliwość i poprawa funkcji śródbłonna pod wpływem preparatu złożonego pierwszego rzutu (perindopril/indapamid) pozwalają przypuszczać, że takie połączenie diuretyku tiazydowego i inhibitora konwertazy angiotensyny może być szczególnie korzystne u chorych na cukrzycę niezależnie od obecności nadciśnienia tętniczego. Odpowiedzi na to między innymi pytanie udzielono na podstawie wyników dużej wielośrodkowej próby *Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) [51–53], obejmującej 11 140 losowo włączonych do badania chorych na cukrzycę typu 2 z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym. W badaniu tym oceniano wpływ rutynowego podawania złożonego leku hipotensyjnego (perindopril/indapamid) dodawanego do uprzednio stosowanego standardowego leczenia hipotensyjnego i prewencyjnego (włączając statyny i leki przeciwplatekcyjne) w połączeniu ze standardową lub intensywną kontrolą glikemii na ryzyko powikłań mikro- i makronaczyniowych. Wdrożone, niezależnie od wyjściowej wartości ciśnienia, aktywne leczenie preparatem złożonym spowodowało 14-procentowe zmniejszenie śmiertelności całkowitej, w tym 18-procentową redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W badaniu ADVANCE wykazano, że stosowanie leku złożonego powoduje dodatkowe korzyści u pacjen-

tów leczonych hipotensyjnie, w tym również inhibitorem konwertazy angiotensyny, z dobrą kontrolą cukrzycy i stosujących dodatkowe leki obniżające ryzyko sercowo-naczyniowe. Stwierdzono też, że pozytywny wpływ terapii hipotensyjnej w cukrzycy dotyczy również osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, co być może wpłynie na modyfikację aktualnych rekomendacji, zalecając stosowanie leków hipotensyjnych w cukrzycy u osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym.

Podsumowując, częstą przyczyną nieskuteczności terapii hipotensyjnej jest niesystematyczność w przyjmowaniu leków.

Według zaleceń ESH/ESC z 2007 roku istnieją przekonujące dowody pochodzące z prób klinicznych, że u większości pacjentów w celu kontroli ciśnienia tętniczego powinno się stosować terapię skojarzoną.

Wydaje się, że bardzo korzystnym dla chorych rozwiązaniem jest zwiększenie stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich dzięki zmianie sposobu dawkowania leków na bardziej przystępny dla pacjenta, zwłaszcza przy uwzględnieniu ograniczenia liczby tabletek i przyjmowania ich w jednej dawce dobowej. Warunek ten idealnie spełnia terapia oparta na zastosowaniu preparatu złożonego. Jest to szczególnie istotne u osób z nadciśnieniem, które poddane są długotrwałemu leczeniu, stosujących leki bardzo długo — nawet do końca życia, a wytrwałość w ich przyjmowaniu stanowi podstawę skuteczności terapii.

Streszczenie

Częstą przyczyną nieskuteczności terapii hipotensyjnej jest niesystematyczność w przyjmowaniu leków. Połowa pacjentów z nowo rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym biorących udział w zajęciach edukacyjnych twierdzi, że prawidłowe ciśnienie tętnicze w trakcie leczenia usprawiedliwia odstąpienie przepisane leku. Zajęcia edukacyjne zwiększające wiedzę na temat choroby pomagają osiągnąć lepsze wyniki leczenia dzięki informacjom dotyczącym potencjalnych korzyści i działań niepożądanych leków. Większość chorych z nadciśnieniem wymaga stosowania kilku leków hipotensyjnych do osiągnięcia zakładanych celów terapeutycznych. Liczba przyjmowanych tabletek oraz schemat dawkowania leków hipotensyjnych wpływają na skuteczność terapii. Stosowanie preparatów złożonych leków długodziałających zapewnia wygodny sposób dawkowania przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby przyjmowanych tabletek.

słowa kluczowe: leki łączone, persistence, compliance, nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 6, strony 525–535.

Piśmiennictwo

1. Szczęch R., Szyndler A., Wierucki Ł. i wsp. Jak poprawić skuteczność terapii nadciśnienia tętniczego? Doświadczenia z programu edukacji pacjentów w ramach Polskiego Projektu 400 Miast. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 10: 350–361.
2. McDermott M.M., Mandapat A.L., Moates A. i wsp. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2157–2162
3. Caro J.J., Speckman J.L., Salas M. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ* 2001; 164: 176–178.
4. Adegbile J. Possible side effects should be discussed with patients. *Am. Fam. Physician.* 2003; 67: 1188–1189.
5. Van Wijk B.L., Klungel O.H., Heerdink E.R., de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2101–2107.
6. Hansson L. "Why don't you do as I tell you?" Compliance and antihypertensive regimens. *Int. J. Clin. Pract.* 2002; 56: 164–166.
7. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 9: 1751–1762.
8. Ruilope L.M., Agabiti-Rosei E., Bakris G.L. i wsp. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press.* 2005; 14: 196–209.
9. 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.
10. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
11. Strasser T. Assessing the quality and effects of hypertension control in populations. *J. Hum. Hypertens.* 1996; 10 (supl.): S1–8.
12. Wang P.S., Avorn J., Brookhart M.A. i wsp. Effects of non-cardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension* 2005; 46: 273–279.
13. Bloom B.S. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin. Ther.* 1998; 20: 671–681.
14. Conlin P.R., Gerth W.C., Fox J. i wsp. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin. Therap.* 2001; 23: 1999–2010.
15. Caro J.J., Salas M., Speckman J.L. i wsp. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. *Can. Med. Assoc. J.* 1999; 160: 31–37.
16. Peterson A.M., Takiya L., Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2003; 60: 657–665.
17. Sturkenboom M.C., Picelli G., Dieleman J.P. i wsp. Patient adherence and persistence with antihypertensive therapy: one versus two-pill combinations. *J. Hypertens.* 2005; 23 (supl. 2): S326.
18. Wanovich R., Kerrish P., Gerbino B.P. i wsp. Compliance patterns of patients treated with 2 separate antihypertensive agents versus fixed-dose combination therapy. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17 (supl.): 223A.
19. Dezii C.M. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag. Care* 2000; 9 (supl.): S2–S6.
20. Taylor A.A., Shoheiber O. Adherence to antihypertensive therapy with fixed-dose amlodipine besylate/benazepril HCL versus comparable component-based therapy. *CHF* 2003; 9: 324–332.
21. Waeber B., Burnier M., Brunner H.R. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999; 21: 973–985.
22. Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J. i wsp. Treatment of mild hypertension study: final results. *JAMA* 1993; 270: 713–724.
23. Cuspidi C., Michev I., Fusi V. i wsp. A comparison of blood pressure control in a hypertension hospital clinic between 1997 and 2000. *Blood Press.* 2002; 11: 223–229.
24. Guerrero D., Rudd P., Bryant-Kosling C., Middleton B. Antihypertensive medication-taking. Investigation of a simple regimen. *Am. J. Hypertens.* 1993; 6: 586–592.
25. Rudd P. Clinicians and patients with hypertension: unsettled issues about compliance. *Am. Heart J.* 1995; 130: 572–579.
26. Gatley M.S. To be taken as directed. *JR Coll. Gen. Pract.* 1968; 16: 39–44.
27. Melikian C., White T.J., Vanderplas A., Dezii C.M., Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy and fixed-dose combination therapy. *Clin. Therap.* 2002; 24: 460–467.
28. Ambrosiono E. Pharmacoeconomics of hypertension management: the place of combination therapy. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 337–347.
29. Waeber B. Very-low-dose combination: a first line choice for the treatment of hypertension? *J. Hypertens.* 2003; 21 (supl. 3): S3–S10.
30. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
31. Amar J., Vaur L., Perret M., Baillieu C., Etienne S., Chamontin B. Hypertension in high-risk patients: beware of the under use of effective combination therapy (results from PRATIK study). *J. Hypertens.* 2002; 20: 79–84.
32. Dahlöf B., Hansson L., Lindholm L.H. i wsp. Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) analyses performed up to 1992. *Clin. Exp. Hypertens.* 1993; 15: 925–939.
33. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. i wsp. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes (IDNT). *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 851–860.
34. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
35. Fagan T.C. Remembering the lessons of bacis pharmacology. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1430–1431.
36. Moser M., Black H.R. The role of combination therapy in the treatment of hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: S73–S78.

37. Waeber B., Brunner H.R. Main objective and new aspects of combination treatment of hypertension. *J. Hypertens.* 1995; 13 (supl.): S15–S19.
38. Mourad J.J., Waeber B., Zannad F., Laville M., Duru G., Andréjak M. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J. Hypertens.* 2004; 22: 2379–2386.
39. Brunner H.R., Menard J., Waeber B. i wsp. Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, sequential monotherapy and drug combinations. *J. Hypertens.* 1990; 8: 3–11.
40. Perez-Stable E., Caralis P.V. Thiazide-induced disturbances in carbohydrate, lipid, and potassium metabolism. *Am. Heart J.* 1983; 106: 245–251.
41. Warram J.H., Laffel L.M., Valsania P., Christlieb A.R., Krolewski A.S. Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 1350–1356.
42. Siscovick D.S., Raghunathan T.E., Psaty B.M. i wsp. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1852–1857.
43. Psaty B.M., Koepsall T.D., Yanez N.D. i wsp. Temporal patterns of antihypertensive medication use among older adults, 1959 through 1992. An effect of the major clinical trials on clinical practice? *JAMA* 1995; 273: 1486–1488.
44. Kaplan N.M. Low-dose combination in the treatment of hypertension: theory and practice. *J. Hum. Hypertens.* 1999; 13: 707–710.
45. O'Malley K., Cox J.P., O'Brien E. Choice of drug treatment for elderly hypertensive patients. *Am. J. Med.* 1991; 90 (supl. 3A): 27S–33S.
46. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with a previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
47. Levy D., Salomon M., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Kannel W.B. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786–1793.
48. Mathew J., Sleight P., Lonn E. i wsp. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001; 104: 1615–1621.
49. De Luca N., Mallion J.M., O'Rourke M. i wsp. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 660–667.
50. Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. i wsp. Effect of Low-Dose Perindopril/Indapamide on Albuminuria in Diabetes. *Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER.* *Hypertension* 2003; 41: 1063–1071.
51. ADVANCE Collaborative Group. ADVANCE-Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 1–7.
52. Chalmers J., MacMahon S. Rationale and design of the ADVANCE study: a randomized trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *J. Hypertens.* 2001; 19 (supl. 4): S17–S24.
53. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.