

Świat farmacji



Preparaty złożone w terapii nadciśnienia tętniczego – czyli dlaczego pacjent odnosi więcej korzyści niż ze stosowania pojedynczych leków

prof. dr hab. n. med. Aleksander Prejbisz, prof. dr hab. n. med. Piotr Dobrowolski

Reprint ze Świata Farmacji luty 2024 2(201)

Materiał promocyjny kierowany do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi.

Preparaty złożone w terapii nadciśnienia tętniczego – czyli dlaczego pacjent odnosi więcej korzyści niż ze stosowania pojedynczych leków?

Aleksander Prejbisz¹, Piotr Dobrowolski¹

1. Zakład Epidemiologii, Prewencji Chorób Układu Krążenia i Promocji Zdrowia Narodowy Instytut Kardiologii.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, preparaty złożone (SPC), wytyczne ESH 2023

Key words: arterial hypertension, single pill combination (SPC), ESH Guidelines 2023

Adres do korespondencji:

Zakład Epidemiologii, Prewencji Chorób Układu Krążenia i Promocji Zdrowia Narodowy Instytut Kardiologii, Państwowy Instytut Badawczy, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa

Telefon: +48 22 812 55 86;

e-mail: p.dobrowolski@ikard.pl

Abstrakt

W terapii nadciśnienia tętniczego (NT) obowiązuje prosty schemat leczenia. Zaleca się rozpoczynanie leczenia NT od dwóch leków z różnych grup hipotensyjnych, a w przypadku nieosiągnięcia docelowych wartości ciśnienia, szybkie dołączanie trzeciego leku. Istotne znaczenie w tym schemacie ma zastosowanie preparatów złożonych (SPC, single pill combination) opartych na dwóch lub trzech lekach hipotensyjnych na każdym kroku terapii NT. Opublikowano wiele badań, które wskazują, że **stosowanie dwóch lub trzech leków za pomocą SPC pozwala na uzyskanie większych korzyści – lepszej kontroli ciśnienia tętniczego, ochrony narządowej i zmniejszenia ryzyka serowonaczyniowego – niż zastosowanie osobnych leków**. Wiadomo, że stosowanie leczenia skojarzonego z zastosowaniem SPC w pierwszym kroku terapii NT pozwala na osiągnięcie zalecanych wartości ciśnienia u 2 na 3 pacjentów. Natomiast stosowanie SPC opartych na trzech lekach hipotensyjnych w drugim kroku pozwala na zapewnienie odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego u 90% pacjentów. Terapia NT musi być

prosta, skuteczna i bezpieczna, bo tylko wtedy będzie długotrwale stosowana przez pacjenta i doprowadzi do przedłużenia jego życia.

Wprowadzenie

W terapii nadciśnienia tętniczego (NT) obowiązuje kilka dogmatów leczenia¹⁻⁴:

- im wcześniej rozpoczęte leczenie, tym lepiej dla pacjenta, czyli **nie odkładaj skutecznego leczenia na później**;
- kontrola ciśnienia tętniczego ma trzy wymiary – **ilościowy** (czyli obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości < 130/80 mm Hg), **jakościowy** (czyli kontrola ciśnienia tętniczego musi być stabilna przez całą dobę) oraz **narządowy** (kontrola ciśnienia skutkuje ochroną narządową – zapobiega i prowadzi do regresji powikłań nadciśnienia tętniczego – przerostu mięśnia lewej komory i mikroalbuminurii);
- zdecydowana **większość chorych na NT wymaga stosowania dwóch i więcej leków hipotensyjnych**, a intensyfikacja leczenia NT jest bardziej skuteczna przez dołączenie kolejnego, a nie przez zwiększenie dawki/ /dawek już stosowanego leku.

Rok 2018 był przełomowy dla kanonów leczenia NT. Opublikowane wtedy wytyczne European Society of Cardiology/ /European Society of Hypertension (ESC/ /ESH) w znaczącym stopniu uprościły schemat terapii i zaleciły stosowanie leczenia skojarzonego od początku terapii u zdecydowanej większości pacjentów z NT, preferując jednocześnie preparaty złożone (SPC, single pill combination)¹.

Niestety ten zapis wciąż nie jest wystarczająco stosowany w praktyce. Mimo że obserwujemy cały czas stopniowe zwiększenie częstości stosowania SPC opartych na dwóch i trzech lekach hipotensyjnych w Polsce, stosowane są one wciąż zbyt rzadko – odpowiednio u około 30% i 3% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym⁵. Odsetek stosowania preparatów złożo-

nych w terapii NT jest niższy w Polsce niż w wielu krajach europejskich.

Najnowsze wytyczne ESH z 2023 r. – terapia skojarzona oparta na preparatach złożonych

Na rycinie 1 podsumowano zasady rozpoczynania terapii nadciśnienia tętniczego. W zdecydowanej większości przypadków obowiązujące wytyczne wskazują na konieczność rozpoczynania terapii od leczenia skojarzonego w oparciu o SPC. Jak przedstawiono na rycinie 1 liczba sytuacji, w których można rozpocząć od stosowania jednego leku (monoterapii) jest ograniczona do kilku rzadkich sytuacji klinicznych.

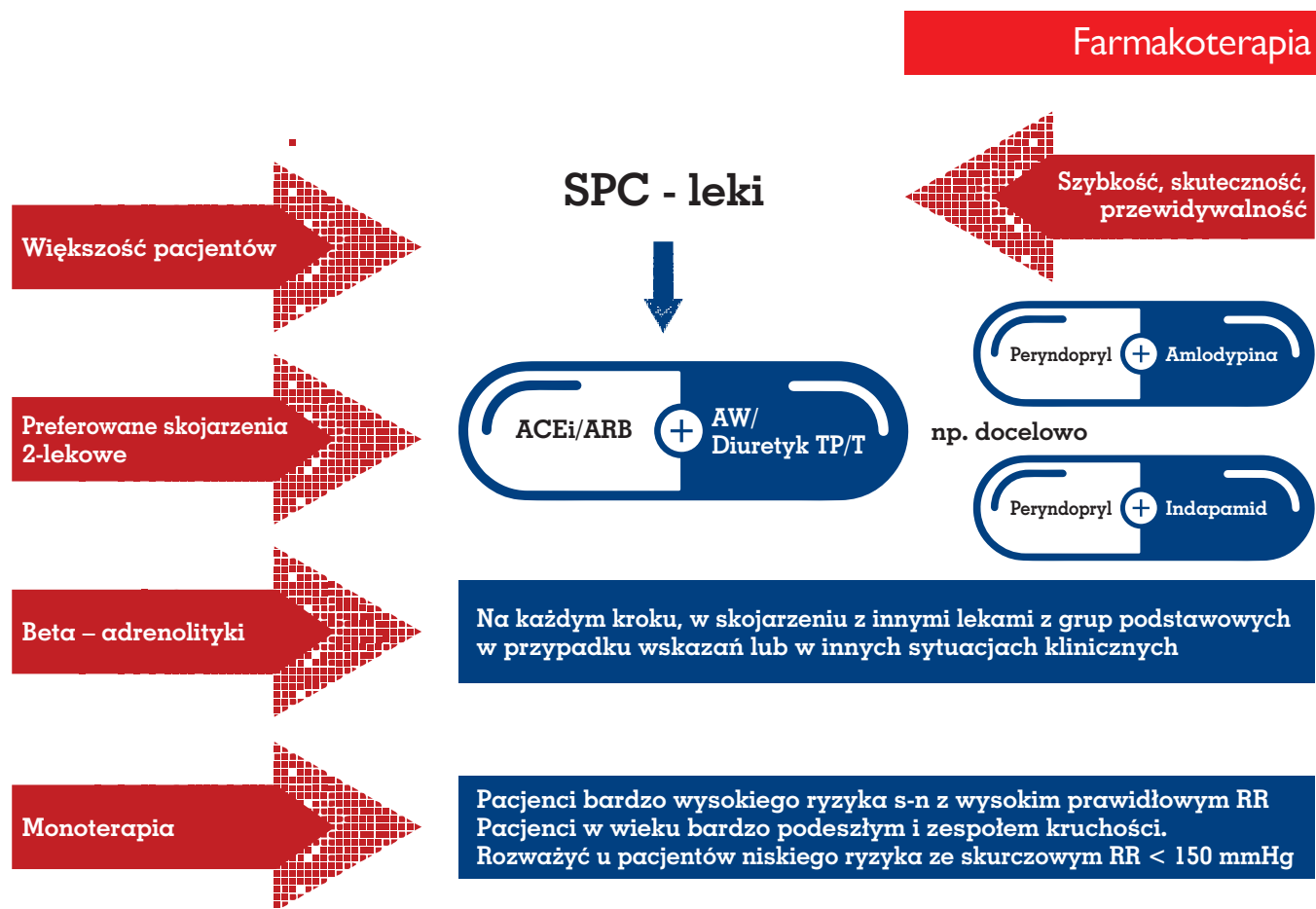
Według wytycznych ESH z 2023 r. SPC powinny być preferowane na każdym etapie leczenia, tj. podczas rozpoczynania terapii za pomocą skojarzenia dwóch leków i na każdym innym etapie leczenia NT.

Jakie są korzyści z rozpoczęcia terapii od dwóch leków w postaci SPC?

Zastosowanie od początku dwóch leków hipotensyjnych pozwala na:

- **szybkie** uzyskanie wartości docelowych,
- **przewidywalność** odpowiedzi (oddziaływanie na dwa ogniwa złożonej patogenezy NT),
- a co za tym idzie, **skuteczność** hipotensyjną – przekłada się to na osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego u ok 60% pacjentów.

Przewidywalność odpowiedzi i skuteczność hipotensyjną rozpoczynania leczenia NT od skojarzenia dwóch leków wykazano m.in. w badaniach z zastosowaniem skojarzeń opartych na peryndoprylu – peryndoprylu i amlodypinie oraz peryndoprylu i indapamidzie. W badaniach z zastosowaniem tych skojarzeń wykazano^{4, 6-9}:



Rycina 1. Wytyczne ESH 2023. Zasady rozpoczynania terapii NT²

- efekt hipotensyjny proporcjonalny do wartości wyjściowych,
- efekt hipotensyjny niezależny od charakterystyki wyjściowej pacjentów (przewidywalność odpowiedzi),
- bezpieczeństwo terapii.

NT jest chorobą niedającą u większości pacjentów objawów, której terapia polega na stosowaniu leków hipotensyjnych codziennie do końca życia. Jedną z głównych przyczyn ograniczających skuteczność kontroli NT jest niestosowanie się przez pacjentów do zaleceń terapii NT, w tym nieregularne przyjmowanie leków, wakacje terapeutyczne czy nierzadko przerywanie terapii. Uproszczenie schematu leczenia przez zmniejszenie liczby tabletek – zastosowanie SPC – przekłada się na poprawę stosowania się do zaleceń lekarskich¹⁰.

Wykazano, że pacjenci, u których rozpoczęto terapię NT opartą na dwóch lekach hipotensyjnych w preparacie złożonym charakteryzowali się wyższym odsetkiem stosowania się do zaleceń, w porównaniu do pacjentów rozpoczynających leczenie od jednego leku¹¹. Ponadto wykazano lepsze stosowanie się do zaleceń u pacjentów leczonych

SPC wykorzystując m.in. ilościowe oznaczanie metabolitów leków hipotensyjnych we krwi i w moczu¹². Badania te jednoznacznie wykazały bezpośredni związek – im większa liczba tabletek, tym gorsze przestrzeganie zaleceń. Zatem, przez zmniejszenie liczby stosowanych tabletek, upraszczamy schemat terapii, co przekłada się na wzrost stosowania się do zaleceń, a w ostateczności na skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego.

Podstawowy schemat terapii NT – piękno prostoty, której nie należy komplikować

Podstawowy schemat leczenia NT jest bardzo prosty²:

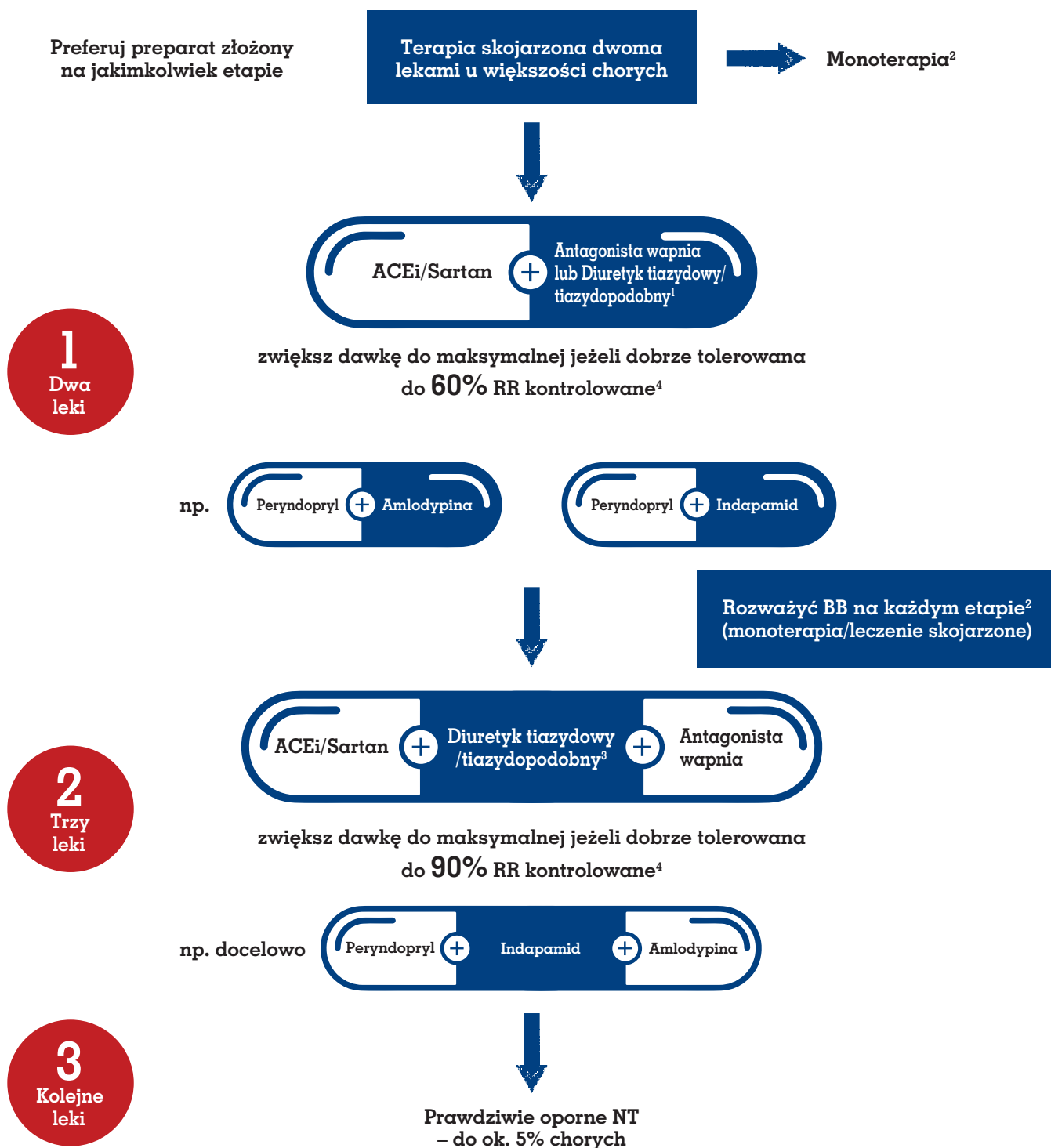
- 1) rozpoczynanie terapii od dwóch leków, wykorzystując SPC dwulekowe;
- 2) w przypadku niedostatecznej kontroli ciśnienia tętniczego najbardziej logicznym rozwiązaniem jest dołączenie trzeciego leku, wykorzystując trójtabletkę – zapewni to kontrolę NT u 90% chorych;
- 3) zarówno w pierwszym, jak i drugim kroku leczenia pacjent może być leczony jedną tabletką.

Należy podkreślić, że w terapii NT preferowane są SPC oparte na lekach długodziałających, bowiem tylko one

pozwolą na kontrolę ciśnienia tętniczego przez całą dobę i na stosowanie się do wskazówek wytycznych ESH z 2023 r. – by leki hipotensyjne stosować raz dziennie w godzinach porannych².

Jak wspomniano, jeżeli stosowanie SPC opartego na dwóch lekach nie doprowadzi do osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego, należy sięgnąć po SPC oparte na trzech ww. grupach leków hipotensyjnych. Podejście to jest obecnie ułatwione dzięki dostępności SPC trójtabletek opartych na lekach dotychczas stosowanych już w dwutabletce – możliwa jest łatwa kontynuacja leczenia jedną tabletką. **Pacjenci liczą leki tabletkami a nie substancjami czynnymi, dlatego tak ważne jest utrzymanie jak najniższej liczby tabletek przy intensyfikacji terapii – w tym przypadku jednej.** Dodatkowo trójtabletki mają szeroki zakres dawek. Może się to przełożyć na „skrojenie” leczenia NT na miarę dla każdego pacjenta w chwili rozpoczęcia i/lub kontynuacji leczenia (przykładem są dwutabletki – peryndopryl + amlodypina, peryndopryl + indapamid oraz trójtabletka – peryndopryl + indapamid + amlodypina)^{2,4,9}.

Podstawowa strategia leczenia hipotensyjnego



1 – Stosowanie leków moczopędnych: rozważyć przejście na diuretyk pętlowy, jeśli eGFR wynosi 30–45 ml/min/1,73 m².

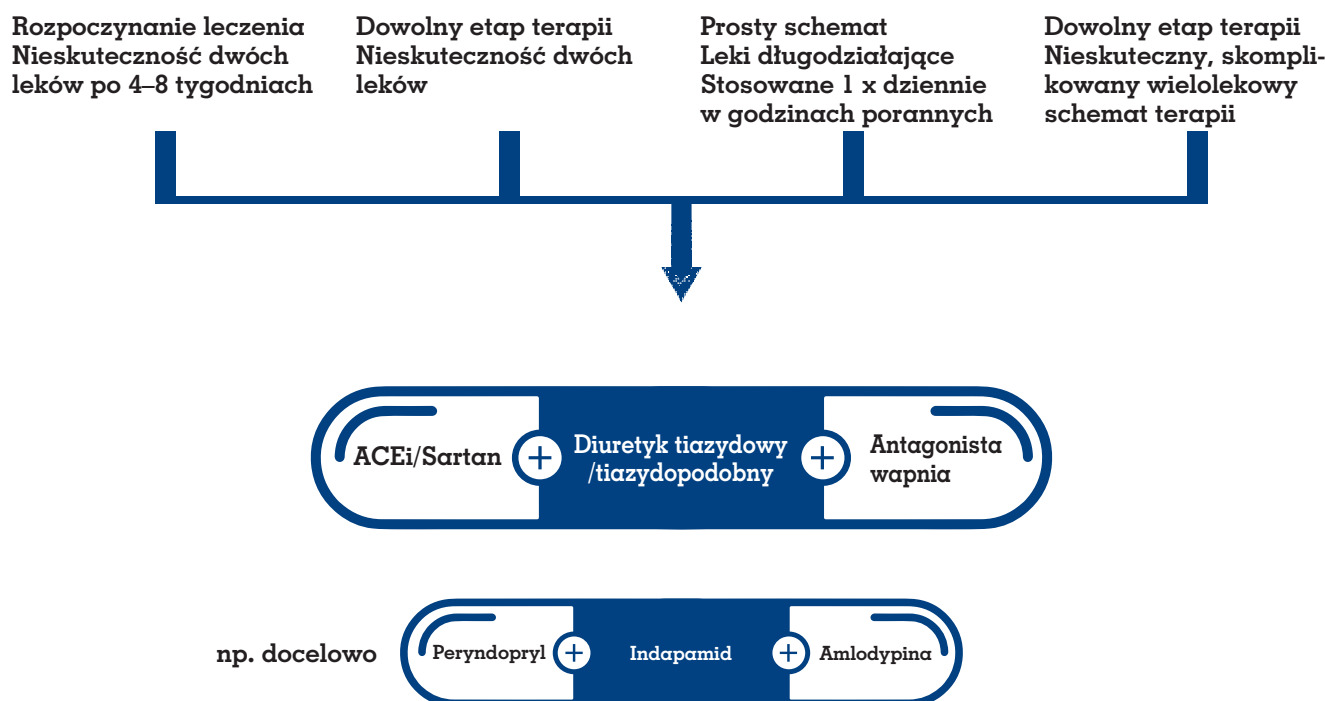
Jeśli eGFR < 30 ml/min/1,73 m², należy stosować diuretyk pętlowy

2 – β -adrenolityki powinny być stosowane w odpowiednich wskazaniach lub rozważane w innych stanach klinicznych

3 – Niedydropirydynowi antagoniści wapnia nie powinni być łączeni z β -adrenolitykami

4 – RR < 140/90 mmHg

Rycina 2. Podstawowa strategia leczenia hipotensyjnego



Rycina 3. Podstawowy schemat terapii NT wg wytycznych ESH z 2023 r.²

Wyniki badań jednoznacznie wskazują na korzyści z zastosowania SPC trójlekowych w terapii NT:

- stwierdzono **lepsze stosowanie się do zaleceń** lekarskich w porównaniu do SPC opartego na dwóch lekach hipotensyjnych + dodatkowy lek hipotensyjny¹³;
- lepsze stosowanie się do zaleceń oraz **mniej zdarzeń sercowo-naczyniowych** w porównaniu ze stosowaniem tych samych leków osobno¹⁴;
- **niższe ryzyko hospitalizacji z powodu chorób sercowo-naczyniowych** w porównaniu ze stosowaniem trzech leków w postaci osobnych preparatów lub dwulekowej i pojedynczego leku¹⁵.

Podsumowując, stosując prosty schemat:

- **SPC dwulekowe w pierwszym kroku – 2 na 3 pacjentów osiągnie docelowe wartości ciśnienia tętniczego,**
- **SPC trójlekowe w drugim kroku – 9 na 10 pacjentów².**

Tak więc piękno prostego schematu terapii NT polega na jego pragmatyczności i wysokiej skuteczności. Ponadto, jak wykazano w badaniach, **zastosowanie trójtabletki to większa korzyść niż stosowanie preparatów osobno**. Zmiana trójtabletki SPC na większą liczbę tabletek – dwulekowa i jeden lek lub trzy leki osobno – jest dla pacjenta rozwiązaniem związanym potencjalnie z pogorszeniem kontroli NT i zwiększeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zwiększenie częstości m.in. zawałów serca i/lub udarów mózgu. Dlatego też postępowanie takie powinno być oparte na istotnych przesłankach.

Budowanie terapii hipotensyjnej – czyli jak wybrać najlepsze skojarzenie?

Omawiając zagadnienia związane z terapią hipotensyjną należy podkreślić, że nie bez znaczenia jest odpowiedni wybór leków z poszczególnych klas, tak aby zastosować leki nie tylko długo

działające, ale również o korzystnym wpływie na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

Kontynuując przywołane wcześniej skojarzenia oparte na peryndoprylu, należy podkreślić, że są to jedne z najlepiej „przebadanych” skojarzeń lekowych. Ostatni, ale najważniejszy element będący sumą wszystkich poprzednich. **Dla peryndoprylu, indapamidu i amlodypiny stosowanych w monoterapii i leczeniu skojarzonym w dużych badaniach klinicznych, m.in. PROGRESS, ADVANCE, EUROPA, ASCOT i HYVET, stwierdzono ich wpływ na zmniejszenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych^{16–20}.** Tak więc leki wchodzące w skład SPC opartych na peryndoprylu posiadają unikalne właściwości^{4,9}. Jest to szczególnie ważne z uwagi na fakt, że Polska jest krajem wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Stosowanie SPC dwulekowych i trójlekowych na bazie peryndoprylu wpisuje się w obo-

wiążące wytyczne PTNT z 2019 r., które wskazują na zasadność stosowania u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego inhibitorów konwertazy angiotensyny³.

Zastosowanie trójlekowego SPC jako celowy zabieg mający na celu poprawę kontroli NT

Tak jak przedstawiono wyżej, wytyczne wskazują na ścieżkę postępowania, w której istotną rolę odgrywają SPC oparte na trzech długo działających lekach hipotensyjnych (patrz ryc. 3). W codziennej praktyce odgrywają rolę zwłaszcza trzy sytuacje kliniczne^{2,3}:

- pierwsza, to moment rozpoczynania leczenia i nieskuteczność dwóch leków hipotensyjnych po 4–8 tygodniach;
- druga, to dowolny etap terapii w momencie, gdy stosowane dotychczas

dwa leki hipotensyjnej nie są lub przestały być skuteczne;

- trzecia, to nieskuteczność wielolekowego, często skomplikowanego, schematu leczenia.

W odniesieniu do dwóch pierwszych sytuacji klinicznych warto wspomnieć o badaniu PIANIST, w którym wykazano, że zastępując dotychczas nieskuteczne leczenie hipotensyjne oparte na różnych połączeniach 2 leków hipotensyjnych, leczeniem skojarzonym 3 lekami hipotensyjnymi (docelowo preparatem złożonym peryndopryl + indapamid + amlodypina) – było skuteczne hipotensyjnie oraz bezpieczne²¹.

Omawiając trzecią z wymienionych sytuacji klinicznych należy podkreślić, że jedną z przyczyn braku kontroli NT

jest skomplikowany schemat leczenia, często oparty na krótko działających lekach. Jak wyżej przedstawiono, im bardziej skomplikowany schemat, im większa liczba tabletek, tym częściej stwierdzany jest brak stosowania się do zaleceń, a tym samym brak efektu terapeutycznego. A więc jest to sprzeczne z przeświadczeniem, że podawanie leków hipotensyjnych kilka razy dziennie przekłada się na zapewnienie rozciągającej się na całą dobę ścisłej kontroli NT. Jeśli stosowany przez pacjenta, często wielolekowy i oparty na stosowaniu leków częściej niż raz dziennie, schemat nie jest skuteczny, należy powrócić do podstawowego algorytmu terapii na jego drugi krok – zastosować trzy długodziałające leki hipotensyjne, podawane raz dziennie rano, z wykorzystaniem trójtabletki. Pro-



Preparat złożony > leki stosowane osobno



Skojarzenia oparte na lekach długodziałających o udowodnionym wpływie na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego

Umożliwia szybkie przechodzenie do drugiego kroku terapii, gdy dwa leki są nieskuteczne

Poprawa stosowania się do zaleceń – zwiększenie odsetka pacjentów osiągających docelowe wartości tętnicze oraz kontynuujących terapię

Uproszczenie schematu terapeutycznego – łatwość stosowania, raz na dobę w godzinach porannych

Rycina 4 przedstawia miejsce preparatu złożonego opartego na trzech lekach hipotensyjnych w terapii NT na podstawie wytycznych ESH 2023 i wyników badań klinicznych^{1, 2, 4, 8, 9, 21}.

*preparat złożony: Triplixam jest wskazany w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego samoistnego u pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach jak w produkcie leczniczym Triplixam.

sty zabieg, „rozpoczęcie terapii od nowa”, wpływa na poprawę kontroli NT².

Podsumowanie

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych czynników wpływających na ryzyko sercowo-naczyniowe i skrócenie życia. W Polsce NT występuje u ponad 10 milionów osób. Dlatego też należy dążyć wszelkimi staraniami, by terapia NT prowadziła do uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego u jak największego odsetka pacjentów. Dobra kontrola ciśnienia tętniczego, to najlepsza inwestycja w przyszłość na-

szych pacjentów. Preparaty złożone mogą być bardzo pomocne w leczeniu pacjentów z NT. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESH z 2023 roku SPC należy preferować na każdym kroku leczenia NT². U większości pacjentów leczenie należy rozpoczynać od SPC dwóch leków, aby poprawić szybkość, skuteczność i przewidywalność kontroli ciśnienia tętniczego. W razie nieosiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego w pierwszym kroku, należy szybko przejść do drugiego kroku zalecając SPC oparte na trzech grupach leków hipotensyjnych. Na rycinie 4,

na przykładzie preparatu złożonego opartego na trzech lekach hipotensyjnych – peryndoprylu, indapamidzie i amlodypinie – podsumowano przedstawione w artykule argumenty, które wskazują, że zastosowanie preparatu złożonego opartego na trzech lekach (trójtabela), to więcej niż zastosowanie leków osobno. **Odpowiednio dobrana trójtabela, w porównaniu z zastosowaniem leków osobno nie tylko ułatwia terapię NT i wpływa na jej skuteczność, ale również wpływa na przedłużenie życia.** A o to w terapii NT chodzi. ■

Przedruk finansowany przez firmę Servier Polska Sp. z o.o.

SERVIER
moved by you

PZ240128

Piśmiennictwo:

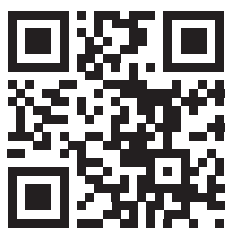
- Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Burnier M, Oparil S. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *Blood pressure*. 2018;27:313. doi: 10.1080/08037051.2018.1530564
- Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480
- Tykowski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, Litwin M, Narkiewicz K, Prejbisz A, Ostalska-Nowicka D, Widecka K, Kostka-Jeziorny K. 2019 guidelines for the management of hypertension – Part 1–7. *Arterial Hypertens*. 2019;23:41–87. doi: 10.5603/AH.a2019.0008
- Prejbisz A, Dobrowolski P, Doroszko A, Filipiak KJ, Januszewicz A, Olszanecka A, Narkiewicz K, Tykowski A, Wolf J. Practical use of single pill combinations in the treatment of hypertension – an analysis focused on perindopril-based combinations. *Arterial Hypertens*. 2023;27:113–132.
- Dobrowolski P, Prejbisz A, Bożek G, Koń B, Machnio A, Urbański F, Topór-Madry R, Kreutz R, Januszewicz A, Miłkowska M. Use of antihypertensive combination therapy during the COVID-19 pandemic – a cross-sectional, nation-wide study 2019–2021. *J Hypertens*. 2023;41:e77–e78.
- Dézi CA, Glezer M, Karpov Y, Brzozowska-Villette R, Farsang C. Effectiveness of Perindopril/Indapamide Single-Pill Combination in Uncontrolled Patients with Hypertension: A Pooled Analysis of the FORTISSIMO, FORSAGE, ACES and PICASSO Observational Studies. *Advances in therapy*. 2020;38:479–494. doi: 10.1007/s12325-020-01527-3
- Karpov YA. Full-dose Perindopril/Indapamide in the Treatment of Difficult-to-Control Hypertension:

- The Fortissimo Study. *Clinical Drug Investigation*. 2016;37:207–217. doi: 10.1007/s40261-016-0479-7
- Prejbisz A, Dobrowolski P, Januszewicz A. Kiedy możemy powiedzieć, że ciśnienie tętnicze jest skutecznie kontrolowane? *Terapia*. 2022;7:31–39.
- Dobrowolski P, Prejbisz A. Preparaty złożone wciąż w centrum uwagi? Nowe wytyczne ESH 2023. *Terapia*. 2023;8:22–30.
- Fadl Elmula FEM, Mariampillai JE, Heimark S, Kjeldsen SE, Burnier M. Medical Measures in Hypertensives Considered Resistant. *Am J Hypertens*. 2023. doi: 10.1093/ajh/hpad118
- Rea F, Savare L, Franchi M, Corrao G, Mancia G. Adherence to Treatment by Initial Antihypertensive Mono and Combination Therapies. *American journal of hypertension*. 2021;34:1083–1091. doi: 10.1093/ajh/hpab083
- Gupta P, Patel P, Strauch B, Lai FY, Akbarov A, Maresova V, White CMJ, Petrak O, Gulsin GS, Patel V, et al. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension*. 2017;69:1113–1120. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729
- Sung J, Ahn KT, Cho BR, Lee SY, Kim BJ, Kim DK, Park JI, Lee WS. Adherence to triple-component antihypertensive regimens is higher with single-pill than equivalent two-pill regimens: A randomized controlled trial. *Clin Transl Sci*. 2021;14:1185–1192. doi: 10.1111/cts.12979
- Wilke T, Weisser B, Predel HG, Schmieder R, Wassmann S, Gillissen A, Blettenberg J, Maywald U, Randerath O, Mueller S, et al. Effects of Single Pill Combinations Compared to Identical Multi Pill Therapy on Outcomes in Hypertension, Dyslipidemia and Secondary Cardiovascular Prevention: The START-Study. *Integr Blood Press Control*. 2022;15:11–21. doi: 10.2147/IBPC.S336324
- Wang X, Chen H, Essien EJ, Wu J, Serna O, Paranjpe R, Abughosh S. Risk of Cardiovascular Outcomes and Antihypertensive Triple Combination Therapy Among Elderly Patients with Hypertension Enrolled in a Medicare Advantage Plan (MAP). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020;20:591–602. doi: 10.1007/s40256-020-00395-0

- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, et al. 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. doi: S0140-6736(07)61303-8 [pii] 10.1016/S0140-6736(07)61303-8
- Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033–1041.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, et al. 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.
- Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782–788. doi: S0140673603142869 doi: 10.1016/s0140-6736(03)14286-9
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887–1898. doi: 10.1056/NEJMoa0801369
- Toth K, Investigators P. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PLANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14:137–145. doi: 10.1007/s40256-014-0067-2



Partner w leczeniu kardiologicznym



SV230202



SERVIER 
moved by you