

Filip M. Szymański

Received: 05.11.2013

Accepted: 14.11.2013

Published: 29.11.2013

## Nowoczesna farmakoterapia kardiologiczna w świetle nowych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2013 roku

Novel cardiovascular therapy according to 2013 guidelines of the European Society of Cardiology

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny. Kierownik Katedry i Kliniki: prof. zw. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski, FESC  
Adres do korespondencji: Dr n. med. Filip M. Szymański, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1 A, 02-097 Warszawa, tel.: 22 599 19 58, faks: 22 599 19 57, e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

*Praca finansowana ze środków własnych*

### Streszczenie

W bieżącym roku Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (European Society of Cardiology, ESC) opublikowało nowe wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego, postępowania u chorych ze stabilną chorobą wieńcową oraz wytyczne dotyczące chorób układu sercowo-naczyniowego w grupie pacjentów z cukrzycą. Częstość występowania wszystkich tych schorzeń w populacji ogólnej jest bardzo wysoka. W codziennej praktyce klinicznej lekarze, niezależnie od wykonywanej specjalizacji, bardzo często spotykają się z pacjentami z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą czy chorobą wieńcową. Aby leczyć pacjentów zgodnie z najnowszymi zaleceniami, lekarze praktycy muszą stale pogłębiać swoją wiedzę. W kontekście publikacji nowych wytycznych szczególnie istotne jest zapoznanie się z wprowadzanymi zasadami dotyczącymi farmakoterapii – właśnie w stosunku do leczenia farmakologicznego obserwowane w ostatnich latach zmiany są najbardziej dynamiczne i w bardzo wysokim stopniu wpływają na sposób postępowania z pacjentami. Niektóre ze stosowanych w kardiologii grup farmaceutycznych zyskują na znaczeniu, inne powoli zastępowane są nowymi substancjami. W obecnych wytycznych pozycja inhibitorów konwertazy angiotensyny, blokerów receptora angiotensynowego, statyn oraz kwasu acetylosalicylowego w leczeniu oraz prewencji incydentów sercowo-naczyniowych została umocniona. Jednak w przypadku wymienionych grup leków bardzo istotny jest wybór substancji, która będzie spełniać oczekiwania dotyczące zarówno skuteczności działania, jak i bezpieczeństwa terapii. Poniższa praca, poza podsumowaniem najnowszych wytycznych ESC, pokazuje dowody naukowe potwierdzające skuteczność kliniczną takich substancji, jak ramipril, telmisartan, atorwastatyna czy rosuwastatyna, u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

**Słowa kluczowe:** Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, wytyczne, ramipril, telmisartan, atorwastatyna, rosuwastatyna, kwas acetylosalicylowy

### Summary

This year, the European Society of Cardiology (ESC) has published new guidelines on the diagnosis and management of arterial hypertension, management of patients with stable coronary artery disease and guidelines on approach to cardiovascular disease in patients with diabetes and pre-diabetes. The incidence of all of these disorders in the general population is very high. In everyday clinical practice, physicians, regardless their specialties, very often face patients with arterial hypertension, diabetes or coronary artery disease. To treat patients in accordance with the latest recommendations, clinicians must constantly learn and expand their knowledge. In the context of the publication of the new guidelines it is particularly important to familiarize yourself with the newly introduced rules on pharmacotherapy in relation to newest findings published in recent years. In this field changes are the most dynamic and with a very high degree of influence on the treatment of patients. Some of pharmaceutical groups used in cardiology are gaining importance, others are slowly being replaced. Position of drug classes such as angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, statins or aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular events, in the current guidelines has been strengthened. However, in the case of these classes of drugs very important is the choice of specific substance, which will meet the expectations of both the effectiveness

and safety in therapy. Present paper, in addition to summarizing the ESC most recent guidelines, demonstrates scientific evidence for the clinical efficacy of substances such as ramipril, telmisartan, atorvastatin or rosuvastatin in patients with diseases of the cardiovascular system.

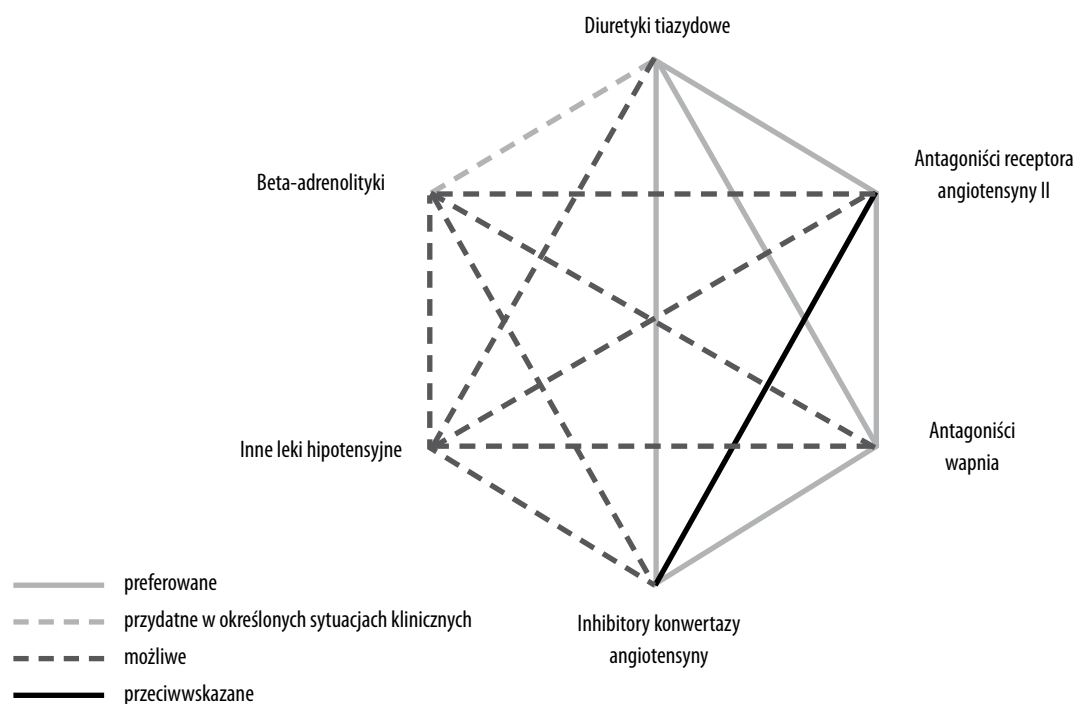
Key words: European Society of Cardiology, guidelines, ramipril, telmisartan, atorvastatin, rosuvastatin, aspirin

**W**dobie szybkiego postępu medycyny związane z publikacją nowych badań pozostawanie na bieżąco z obowiązującą wiedzą nierzadko stanowi wyzwanie. Aby leczyć pacjentów zgodnie z najnowszymi trendami, lekarze praktycy stale muszą zapoznawać się z wynikami najnowszych doniesień naukowych oraz pogłębiać swoją wiedzę. Dotyczy to zwłaszcza farmakoterapii, co do której zmiany są z reguły najbardziej widoczne. Niewątpliwie dużą pomocą przy wyborze leczenia, w tym właśnie farmakologicznego, są oficjalne wytyczne publikowane przez towarzystwa naukowe. Dokumenty te, stale modyfikowane i aktualizowane, pozwalają na zapoznanie się z obowiązującymi zasadami i standardami postępowania, popartymi przez ujęte w zwięzły sposób przy każdym zaleceniu dowody z badań klinicznych. Wytyczne systematyzują wiedzę oraz pomagają lekarzom w codziennej praktyce klinicznej.

W bieżącym roku opublikowano aż cztery nowe dokumenty Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology, ESC). Pierwszy, najwcześniej opublikowany powstał we współpracy

z Europejskim Towarzystwem Nadciśnienia Tętniczego (European Society of Hypertension, ESH). Dotyczy diagnostyki i leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym<sup>(1)</sup>. Następnie opublikowano wytyczne dotyczące stymulacji serca i terapii resynchronizującej<sup>(2)</sup>. Z kolei podczas Kongresu ESC, który w tym roku odbywał się po raz kolejny w Amsterdamie, ogłoszono nowe wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego w grupie pacjentów z cukrzycą<sup>(3)</sup> oraz wytyczne postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej<sup>(4)</sup>. W poniższym opracowaniu zostaną omówione aspekty dotyczące farmakoterapii zawarte w trzech z wymienionych wyżej dokumentów.

W wytycznych ESC/ESH dotyczących nadciśnienia tętniczego zdecydowano się, w ślad za poprzednimi dokumentami, na wyróżnienie pięciu głównych grup leków hipotensyjnych: inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensynowego, beta-adrenolityków, antagonistów wapnia oraz diuretyków. Wszystkie one mogą być stosowane podczas inicjacji oraz kontynuacji leczenia nadciśnienia tętniczego zarówno w monoterapii, jak i w połączeniach (rys. 1).



Rys. 1. Połączenia (preferowane, przydatne, możliwe, przeciwwskazane) grup leków hipotensyjnych według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego

W omawianych wytycznych najwięcej wskazań wyszczególniono dla dwóch grup leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Inhibitory konwertazy angiotensyny są lekami hipotensyjnymi pierwszego rzutu, szczególnie zalecanymi w leczeniu pacjentów z współistniejącymi: przerostem lewej komory serca, miażdżycą, mikroalbuminurią lub białkomoczem, dysfunkcją nerek, przebyłym zawałem serca, niewydolnością serca, chorobą tętnic obwodowych, zespołem metabolicznym czy cukrzycą<sup>(1)</sup>. Ostatnie zalecenie, czyli leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych z cukrzycą, zostało powtórzone również w wytycznych dotyczących leczenia cukrzycy i stanów przedcukrzycowych, w których zaleca się stosowanie w tym przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny (lub sartanów), zwłaszcza gdy u chorego współistnieje białkomocz lub mikroalbuminuria<sup>(3)</sup>.

Według wytycznych dotyczących stabilnej choroby wieńcowej w leczeniu tego schorzenia farmakoterapia ma dwa zasadnicze cele. Pierwszy odnosi się do złagodzenia objawów, drugi polega na zmniejszeniu ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Inhibitory konwertazy angiotensyny znalazły się wśród leków zmniejszających ryzyko sercowo-naczyniowe, a ich stosowanie jest zalecane zwłaszcza u pacjenta z współistniejącą cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca<sup>(4)</sup>. Czy wszystkie inhibitory ACE są takie same? Bazując na medycynie opartej na dowodach naukowych (*evidence-based medicine*, EBM) oraz doświadczeniu wyniesionym z codziennej praktyki, można wnioskować, że najlepszym wyborem jest ramipril. Badanie HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) pokazało, że ramipril pozwalał na skuteczną redukcję nie tylko wartości ciśnienia tętniczego, ale także ryzyka zawału serca, udaru mózgu oraz, co najważniejsze, ryzyka zgonu u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, czego nie udało się wykazać między innymi w badaniu EUROPA<sup>(5)</sup>. Podobnie w subanalizie omawianego badania dotyczącej pacjentów z cukrzycą wykazano nefroprotektoryjne i naczynioprotektoryjne działanie ramiprilu, potwierdzając zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonu, a także wykazując redukcję ryzyka wystąpienia nefropatii<sup>(6)</sup>.

Antagoniści receptora angiotensynowego, podobnie jak poprzednio omawiana grupa leków, działają poprzez blokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Z tego względu będą dzielić z inhibitorami konwertazy angiotensyny część wskazań klinicznych, jak również przejawiać w znacznym stopniu podobne korzystne efekty kliniczne. W terapii nadciśnienia tętniczego według wytycznych ESC/ESH 2013 sartany stanowią leki pierwszego wyboru. Ich stosowanie jest szczególnie korzystne u pacjentów: z przerostem lewej komory serca, mikroalbuminurią lub białkomoczem, dysfunkcją nerek, po przebyłym zawałe serca, w prewencji migotania przedsionków, z zespołem metabolicznym lub cukrzycą<sup>(1)</sup>. We wspomnianych

wytycznych dotyczących postępowania w cukrzycy i stanach przedcukrzycowych sartanom przypisano również istotne miejsce co inhibitorom konwertazy angiotensyny<sup>(3)</sup>. W leczeniu pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową stosowanie sartanów wiąże się z redukcją ryzyka niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych i w tym wskazaniu zostały one uwzględnione w wytycznych leczenia stabilnej choroby wieńcowej z 2013 roku<sup>(4)</sup>.

Najlepszym wyborem u pacjentów, u których decydujemy się stosować sartany, jest preparat, który będzie łączył bezpieczeństwo terapii z potwierdzoną skutecznością kliniczną wyrażoną redukcją ryzyka zgonu i wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Jednym z dużych badań klinicznych, które utwierdziły pozycję jednego z sartanów – telmisartanu w codziennej praktyce klinicznej, było badanie ONTARGET<sup>(7)</sup>. W badaniu porównywano skuteczność telmisartanu względem ramiprilu w redukcji ryzyka u pacjentów wyjściowo obciążonych zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Badanie pokazało dobrą skuteczność hipotensyjną telmisartanu, ale nie wykazało różnic w redukcji ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego definiowanego jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru mózgu lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca pomiędzy telmisartanem a ramipilem. Stwierdzono – co uwzględniono we wszystkich trzech omawianych wytycznych – że łączne zażywanie dwóch leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron jest niekorzystne i nie powinno mieć miejsca. Wyniki cytowanego badania ONTARGET należy interpretować w odniesieniu do wyników cytowanego uprzednio badania HOPE<sup>(6,7)</sup>. Jeżeli w badaniu HOPE wykazano, że ramipril w porównaniu z placebo cechuje się bardzo dobrą skutecznością w redukcji ryzyka zgonu i poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, a badanie ONTARGET pokazało, że w stosunku do tych samych czynników telmisartan nie był gorszy od ramiprilu, to bezpiecznie można przyjąć, że stosowanie telmisartanu również wiąże się z istotną redukcją ryzyka niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych oraz redukcją ryzyka zgonu.

Kolejnym aspektem leczenia jest prewencja, zarówno pierwotna, jak i wtórna, incydentów sercowo-naczyniowych związana ze stosowaniem leków hipolipemizujących, a wśród nich najważniejszych i najszerzej stosowanych statyn. Zaburzenia gospodarki lipidowej bardzo często występują u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Na podstawie badania NATPOL 2011 wiemy, że hipercholesterolemia występuje u ponad 60% dorosłych Polaków. Wytyczne ESC/ESH 2013 podają, że badaniem, które w zasadzie zadecydowało o włączeniu statyn do powszechnego stosowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, było badanie ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm)<sup>(8)</sup>. Badano w nim wpływ atorwastatyny na ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów

z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącymi czynnikami ryzyka, u których nie odnotowano podwyższonych stężeń cholesterolu. Stosowanie atorwastatyny łączyło się z redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, w tym udarów mózgu i incydentów wieńcowych. Kolejnym istotnym badaniem, które wzmocniło rolę statyn w prewencji pierwotnej, było badanie JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)<sup>(9)</sup>. Statyną poddawaną ewaluacji w tym przypadku była rosuvastatyna, którą podawano pacjentom bez choroby układu sercowo-naczyniowego oraz bez podwyższonych stężeń cholesterolu, ale z nieprawidłowo wysokim stężeniem białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP). Stosowanie rosuvastatyny w tej grupie pacjentów wiązało się z istotną redukcją częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Zaowocowało to wprowadzeniem do wytycznych zaleceń dotyczących stosowania statyn w następującym brzmieniu: „Zaleca się stosowanie statyn u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym w celu osiągnięcia docelowych stężeń cholesterolu frakcji LDL <3,0 mmol/l (115 mg/dl)” oraz „W przypadku obecności objawowej choroby sercowo-naczyniowej w celu osiągnięcia docelowych stężeń cholesterolu frakcji LDL <1,8 mmol/l (70 mg/dl)”<sup>(1)</sup>. W przypadku wytycznych dotyczących postępowania w cukrzycy i stanach przedcukrzycowych wskazania do stosowania statyn są jeszcze szersze. Po pierwsze zaleca się stosowanie statyn u wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 1. i 2. oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, czyli np. udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową, zaawansowaną chorobą nerek lub przynajmniej jednym innym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego bądź uszkodzeniami narządów docelowych, w celu osiągnięcia stężeń cholesterolu LDL <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) lub obniżenie jego stężenia o  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowych. U pacjentów bez czynników ryzyka również zaleca się stosowanie statyn, ale docelowe stężenia LDL cholesterolu wynoszą <2,5 mmol/l (<100 mg/dl). U pacjentów z cukrzycą typu 1. można rozważyć stosowanie statyn niezależnie od wyjściowego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz stężeń cholesterolu LDL<sup>(3)</sup>. Znacznie mniej skomplikowane są wytyczne odnoszące się do stabilnej choroby wieńcowej, mówią one, że stosowanie statyn zaleca się u wszystkich pacjentów z tym schorzeniem, niezależnie od wyjściowego stężenia cholesterolu i chorób współistniejących. Także inne badania, takie jak np. METEOR (Measuring Effects on Intima-Media Thickness: An Evaluation of Rosuvastatin), pokazały, że rosuvastatyna korzystnie wpływa na zatrzymanie postępu miażdżycy, co w konsekwencji będzie skutkowało zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego<sup>(10)</sup>. Jaką statynę wybrać dla naszych pacjentów? Wskazane jest, aby lek nie tylko skutecznie wpływał na profil lipidowy, ale także miał właściwości plejotropowe, stabilizował oraz

dawał regresję blaszki miażdżycowej i, co najważniejsze, był dobrze tolerowany przez pacjentów. W związku z powyższym preferowaną statyną powinna być atorwastatyna lub rosuvastatyna.

Ostatnim z leków, o którego roli warto wspomnieć przy okazji omawiania powyższych wytycznych, jest kwas acetylosalicylowy. Ma on istotną, ugruntowaną pozycję we wszystkich omawianych dokumentach. Wytyczne dotyczące nadciśnienia tętniczego zalecają stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach u pacjentów z wywiadem incydentów sercowo-naczyniowych, ponadto jego stosowanie należy rozważyć u chorych z nadciśnieniem tętniczym i upośledzoną funkcją nerek bądź obciążonych zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, pod warunkiem że ich wartości ciśnienia tętniczego są dobrze kontrolowane<sup>(1)</sup>. U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową stosowanie kwasu acetylosalicylowego jest wskazane w każdym przypadku<sup>(4)</sup>. Z kolei w przypadku pacjentów z rozpoznaną cukrzycą wskazania do stosowania kwasu acetylosalicylowego ograniczają się do pacjentów po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym oraz na podstawie indywidualnych wskazań do pacjentów z cukrzycą obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym<sup>(3)</sup>. Jego stosowanie wiąże się z redukcją zarówno ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, jak i zgonu spowodowanego chorobami układu krążenia u wszystkich pacjentów, u których występują czynniki ryzyka<sup>(11)</sup>. Badaniem, które dostarczyło istotnych dowodów na skuteczność kwasu acetylosalicylowego w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, było między innymi badanie HOT (Hypertension Optimal Treatment), które nawet u pacjentów skutecznie leczonych hipotensyjnie wykazało dodatkową korzyść związaną ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego wyrażoną zmniejszeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, a zwłaszcza zawału serca<sup>(12)</sup>.

Podsumowując, wszystkie omawiane wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego opublikowane w tym roku ugruntowały pozycję leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, blokerów receptora angiotensynowego, statyn oraz kwasu acetylosalicylowego w leczeniu oraz prewencji incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, stabilną chorobą wieńcową oraz cukrzycą lub innymi czynnikami ryzyka. W przypadku wymienionych grup leków bardzo istotny jest wybór konkretnego preparatu, spełniającego oczekiwania dotyczące nie tylko skuteczności działania, ale także bezpieczeństwa terapii. Omawiane powyżej ramipril, telmisartan, atorwastatyna, rosuvastatyna oraz kwas acetylosalicylowy są lekami, których działanie zostało dobrze udowodnione i poparte wieloma badaniami naukowymi. W codziennej praktyce klinicznej stosowanie każdego z tych leków będzie wiązać się z istotnymi korzyściami dla leczonych pacjentów.

PIŚMIENNICTWO:  
BIBLIOGRAPHY:

1. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp.; Task Force Members: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281–1357.
2. European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA), Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G. i wsp.: 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur. Heart J.* 2013; 34: 1070–1118.
3. Authors/Task Force Members, Rydén L., Grant P.J., Anker S.D. i wsp.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H. i wsp.: ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2013; 34: 3035–3087.
4. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. i wsp.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H. i wsp.: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2949–3003.
5. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. i wsp.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
6. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
7. ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. i wsp.: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547–1559.
8. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. i wsp.; ASCOT investigators: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
9. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. i wsp.; JUPITER Study Group: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–2207.
10. Crouse J.R. 3<sup>rd</sup>, Raichlen J.S., Riley W.A. i wsp.; METEOR Study Group: Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297: 1344–1353.
11. de Gaetano G.; Collaborative Group of the Primary Prevention Project: Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001; 357: 89–95.
12. 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. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.

## Zasady prenumeraty kwartalnika „Pediatria i Medycyna Rodzinna”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 30 euro.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu).  
Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
  - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocztę.
  - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto:  
Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa  
Deutsche Bank PBC SA  
42 1910 1048 2215 9954 5473 0001
5. Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
  - Drogą mailową: [redakcja@pimr.pl](mailto:redakcja@pimr.pl).
  - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
  - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie [www.gazeta.pimr.pl/index.php/prenumerata-wersji-drukowanej](http://www.gazeta.pimr.pl/index.php/prenumerata-wersji-drukowanej).
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.