

KOMBINAČNÍ LÉČBA HYPERTENZE

doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc., MUDr. Ivana Kacířová

Ústav klinické farmakologie FNŠP a ZSF OU, Ostrava

Výsledky léčby hypertenze v současnosti jsou stále neuspokojivé, poněvadž pouze jedna čtvrtina pacientů je adekvátně léčena. Většina pacientů s diabetem a, cévní mozkovou příhodou ve stáří dosáhne dobré kompenzace hypertenze pouze za použití kombinační terapie. K nejužívanějším dvojkombinacím patří diuretika + betablokátory, diuretika + ACEI, diuretika + AT1 blokátory a ACEI + blokátory kalciových kanálů. V přehledu je upozorněno ještě na další možnosti dvojkombinační terapie. Důkazy pro používání dvojkombinací podle pravidel evidence based-medicine jsou zatím nedostatečné, v případě použití trojkombinací žádné. Léky pro trojkombinaci jsou vybírány na základě znalostí klinické farmakologie podle jejich různých mechanismů. Pokud není léčba trojkombinací antihypertenziv úspěšná, mluvíme o farmakorezistentní hypertenzi, kde však nejčastější chybou bývá absence diuretika v kombinaci.

Klíčová slova: hypertenze, kombinační terapie, EBM a kombinační terapie.

COMBINATION THERAPY FOR HYPERTENSION

Current outcomes of antihypertensive therapy remain unsatisfactory since only one in four patients are treated adequately. Most patients with diabetes, stroke and in elderly achieve good compensation of hypertension only using combination therapy. The most commonly used double combinations include diuretics + betalytics, diuretics + ACEI, diuretics + AT1 blockers, and ACEI + calcium channel blockers. Additional options of combination therapy are highlighted in this review. The evidence for double combination use according to evidence based medicine remains inadequate, while for triple combination use there is none. Triple combination drugs are selected based on clinical pharmacology knowledge of their various mechanisms. If triple-combination antihypertensive therapy is unsuccessful, the hypertension is referred to as pharmacoresistant hypertension in which the absence of a diuretic in combination is, however, the commonest mistake.

Key words: hypertension, combination therapy, EBM and combination therapy.

Interní Med. 2006; 2: 68–73

Úvod

Hypertenze patří mezi nejčastější choroby současnosti. Odhaduje se, že postihuje okolo 690 milionů lidí na celém světě a je hlavním rizikovým faktorem pro cévní mozkovou příhodu (1). Navzdory tomu, že byly zavedeny celé nové skupiny antihypertenziv a celkově se zlepšil přístup k terapii hypertenze, počet hypertenzních pacientů, kteří jsou adekvátně léčeni, zůstává stále nízký (2). Evropská i americká guidelines zpřísnila v posledních letech kritéria cílových hodnot krevního tlaku s cílem snížit TK na hodnoty <140/90 mmHg, a u pacientů s diabetem a chronickým onemocněním ledvin dokonce na hodnoty <130/80 mmHg (3–5). Dosažení hodnot systolického tlaku <140 mmHg bývá však často velmi obtížné, zejména ve stáří (4). V současné době existuje velký rozdíl mezi doporučenými cílovými hodnotami a hodnotami skutečně dosahovanými. Aby byl tento rozdíl překonán, je třeba přejít k mnohem aktivnějšímu přístupu s využitím znalostí klinické farmakologie pro racionální terapii hypertenze.

Při stanovení vhodné terapie vybíráme léky podle jejich účinnosti, bezpečnosti a také podle toho, jak je lék tolerován. Výsledek však bývá také výrazně ovlivněn non-compliancí pacienta, pro jejíž minimalizaci musí být dávkovací režim co nejjednodušší. Dalším požadavkem, zejména z hlediska managementu nemocnic a pojišťoven, jsou náklady na léčbu. U některých skupin pacientů, jako jsou staří pacienti, obézní pacienti, diabetici atd., se zvyšuje výskyt hypertenze a zároveň je její ovlivnění obtížnější.

Výběr léků je dále ovlivňován jak jinými současně probíhajícími chorobami, tak poškozením různých orgánů současně s cílem jejich protekce. Ukazuje se, že většina pacientů bude vyžadovat nejméně dva navzájem se doplňující antihypertenzivní léky (6). Koncepce kombinační terapie není nic nového a byla doporučována některými autory již před sedmi lety (7).

Guidelines a kombinační terapie

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) (3), 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology (ESH-ESC) guidelines for the management of arterial hypertension (4) a Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004 České společnosti pro hypertenzi (5) upozorňují, že kombinační terapie může být nezbytná a může být použita jako první volba při léčbě hypertenze. JNC 7 doporučuje kombinace, které obvykle obsahují thiazidové diuretikum jako první volbu pro terapii hypertenze 2. stupně a pro pacienty s dalšími onemocněními, jako jsou srdeční selhání, stav po infarktu myokardu, závažná ICHS, diabetes, chronické onemocnění ledvin nebo předcházející cévní mozková příhoda. Ze všech tří guidelines vyplývá, že použitím kombinace dvou léků je pravděpodobnější dosažení cílové hodnoty TK u většiny pacientů. Ve většině případů je však doporučováno začít s monoterapií, JNC 7 guideline-

nes doporučuje zejména diuretika pro první stadium hypertenze s výjimkou velmi rizikových pacientů, kde jsou doporučovány dva léky. Ostatní antihypertenziva jsou indikována podle dalších doprovodných onemocnění (3).

ESH – ESC 2003 guidelines i česká doporučení 2004 jsou méně specifická ohledně výběru léků a doporučují všechny hlavní antihypertenzivní skupiny (diuretika, betablokátory, kalciové blokátory, ACEI a ARB) k počáteční i udržovací terapii (4, 5). Na základě výsledků ze studií The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) (10) and The Hypertension Optimal Treatment (HOT) (11) předpokládají ESH – ESC 2003 guidelines, že hypertenze 1. stupně by mohla být kontrolována monoterapií a 2/3 až 3/4 pacientů s hypertenzí 2. a 3. stupně budou vyžadovat kombinační terapii. U diabetických pacientů bude kombinační terapie vyžadována ve více případech. Terapii je doporučováno začít buď nízkou dávkou jednoho léku, anebo kombinací dvou léků v nízkých dávkách, výběr by měl být závislý na výchozím TK a na přítomnosti komplikací. Jako druhý stupeň doporučení je pak změna původního antihypertenziva zvýšením dávky nebo přidáním jiného léku. V případě, že terapie byla zahájena nízkodávkovou kombinací, je dalším stupněm zvýšení dávky anebo přidání třetího antihypertenziva (4, 5). Začínat s monoterapií je výhodné proto, že v případě nesnášenlivosti antihypertenziva je možná jeho změna za jinou látku z antihypertenziv první volby.

Teoretické podklady pro kombinační terapii

Příčinou zvýšeného krevního tlaku mohou být mnohočetné presorické mechanismy, a proto také lepšího účinku dosáhneme použitím inhibitorů s různým mechanismem. Výběr jednotlivých antihypertenziv má být prováděn tak, aby se mechanismus jejich účinku doplňoval a tím bylo dosaženo lepšího konečného výsledku. Příkladem takových logických kombinací je současné podávání ACEI, ARB nebo betablokátorů s thiazidovými diuretiky, poněvadž tyto lékové skupiny blokují reaktivní hyperreninemii vyvolanou diuretiky (6). Další výhodou takových kombinací jsou nižší dávky jednotlivých složek než při použití jedné látky (12). Při podávání takovéto fixní kombinace 1x denně se navíc výrazně zvyšuje compliance pacienta a zmenšují se rizika z kolísání krevního tlaku (13). Ideální kombinace by mohla také zajistit renoprotektivní a kardioprotektivní účinek mimo účinku vyplývajících ze samotného snížení krevního tlaku. Týká se to hlavně inhibice systému renin-angiotenzin, i když pravděpodobně hlavní benefiční efekt dosažený antihypertenzivní terapií je závislý hlavně na stupni snížení TK (14).

Klinické důkazy pro kombinační terapii

Pacienti s dobrou kontrolou krevního tlaku dosahují výrazně lepších výsledků ve snížení kardiovaskulárních komplikací a poškození cílových orgánů než pacienti s pouze mírným snížením krevního tlaku. Normalizaci TK je velmi obtížné dosáhnout monoterapií, jak ukázala studie HOT (11), kde u 90% pacientů s hypertenzí 2. a 3. stupně bylo dosaženo cílové hodnoty diastolického TK < 90 mmHg a kde 70% bylo léčeno kombinační terapií. V United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) byla stanovena cílová hodnota TK < 150/85 mmHg při terapii založené buď na kaptoprilu nebo atenololu. Po devíti měsících léčby 29% z těch pacientů, kteří dosáhli cílových hodnot TK, vyžadovalo tři nebo více antihypertenziv (15) a po třech letech terapie

k dosažení cílových hodnot vyžadovalo více než 50% pacientů dva a více léky (15).

Nutnost užití více než jednoho antihypertenziva k dosažení TK <140/90 mmHg byla prokázána také v mnoha dalších studiích. V Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints Study (CONVINCE) (16) byla zahájena u 60% pacientů terapie s jedním antihypertenzivem, avšak v průběhu třiceti měsíců se počet pacientů dobře léčených monoterapií snížil na jednu třetinu. Ještě menší počet pacientů zůstal na monoterapii ve studii INVEST (The International Verapamil-Trandolapril Study) (17). Pouze 16% pacientů ve větvi s verapamilem a 15% ve větvi s atenololem zůstalo na monoterapii 24 měsíců.

Velmi úspěšná byla kombinace ACEI + diuretikum při terapii hypertenze u starších pacientů ve studii s 383 pacienty s mírnou a střední hypertenzí (18). Kombinace perindopril + indapamid v nízkých dávkách (2 mg/0,625 mg) zajistila normální TK při všech kontrolách u 80% pacientů.

Kombinační terapie jako počátek léčby byla zvolena u některých pacientů ve studii Veterans Affairs (19) a v Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) (20). V této studii byl prokázán účinek kombinační terapie při prevenci cévní mozkové příhody. Kombinovaná terapie perindoprilu s indapamidem snižovala krevní tlak o 12/5 mmHg a riziko cévní mozkové příhody o 43%, zatímco monoterapie ACEI snižovala krevní tlak pouze o 5/3 mmHg bez efektu na riziko CMP. Zmíněné studie ukazují vhodnost a výhodnost kombinační terapie pro dosažení adekvátní kontroly krevního tlaku a pro prognózu pacientů.

Účinek kombinace dvou různých antihypertenziv (tabulka 1)

Byly studovány účinky řady dvojkombinací různých antihypertenzivních látek a byl prokázán jejich dobrý účinek při snižování krevního tlaku. Ne všechny kombinace jsou výsledkem velkých intervenčních studií vyžadovaných pro evidence-based medicine. Některé z nich jsou používány na základě hemody-

namických a patofyziologických souvislostí, některé vyplývají z vlastních zkušeností.

1. Thiazidová diuretika + betablokátor

Tato kombinace je již dlouho doporučována pro pacienty s nekomplikovanou hypertenzí bez poškození cílových orgánů. Její účinek byl prokázán v řadě velkých intervenčních studií, např. ALLHAT (10), STOP (21), MRC (22). Kombinační terapie diuretika s betablokátozem může být i příčinou vzestupu lipidů a glykémie (21, 23), prevenci může být použití minimálních dávek diuretik, jako např. u hydrochlorothiazidu dávky 12,5 mg/den, případně i dávky menší.

2. Thiazidová diuretika + ACE-inhibitory

Vhodné pro pacienty s hypertenzí a městnavým srdečním selháním, izolovanou systolickou hypertenzí a hypertenzí ve stáří (40). Je to nejsilnější antihypertenzivní kombinace, kdy může dojít k potenciaci účinku, a proto musí být aplikována s opatrností, aby se předešlo rychlému poklesu krevního tlaku (12, 18, 20).

3. Thiazidová diuretika + AT₁ blokátory (ARB)

Byl prokázán větší účinek kombinace losartan + diuretikum než atenolol + diuretikum u pacientů s hypertenzí a hypertrofií levé komory (23), u střední a těžké hypertenze (29, 32) i u starších pacientů (34, 38). Dobrý efekt této kombinace byl též prokázán při léčbě izolované systolické hypertenze (24). Podobné příznivé účinky byly popsány v kombinaci s hydrochlorothiazidem u valsartanu (8, 30, 35, 37) a candesartanu (33).

4. Thiazidová diuretika + imidazolinové (I₁) agonisté

Tato kombinace nebyla zatím příliš studována. Může být použita v případě kontraindikace betablokátorů (29).

5. Thiazidová diuretika + blokátory kalciových kanálů (dihydropyridiny)

Nabízí se použití u starších pacientů, u kterých byl prokázán velmi dobrý efekt jak u diuretik, tak u dihydropyridinů (29).

6. Betablokátor + alfa₁ blokátory

Tato kombinace může být použita u akcelerované hypertenze, avšak je málo důkazů o účinnosti této kombinace. Poněvadž akcelerovaná hypertenze je pravděpodobně způsobená sympatickou hyperaktivitou, kombinace betablokátorů a alfa₁ blokátorů se jeví jako logický terapeutický přístup (29).

7. Betablokátor + ACE-inhibitory

Ačkoliv antihypertenzivní účinek této kombinace je menší než kombinace diuretika a betablokátoru

Tabulka 1. Doporučované dvojkombinace (29)

Léky	Možné použití
diuretika + betablokátor	nekomplikovaná hypertenze bez poškození cílových orgánů
diuretika + ACE-inhibitory	hypertenze + městnavé srdeční selhání (CHSS)
diuretika + AT ₁ -blokátory	izolovaná systolická hypertenze (ISH) + CHSS
diuretika + agonisté imidazolinového(I ₁)-receptoru	v případě kontraindikace β-lytik
diuretika + blokátory kalciových kanálů (dihydropyridiny)	ISH (obvykle starší pacienti)
betablokátor + α-lytika	akcelerovaná hypertenze
betablokátor + ACE-inhibitory	hypertoni: po IM (sek. prevence), ICHS, CHSS
betablokátor + blokátory kalciových kanálů	hypertenze + ICHS
ACE-inhibitory + blokátory kalciových kanálů	hypertenze + nefropatie, ICHS nebo ateroskleróza
AT ₁ -blokátory + blokátory kalciových kanálů	hypertenze + nefropatie, ICHS nebo ateroskleróza (?)
ACE-inhibitory + AT ₁ -blokátory	hypertenze + nefropatie
ACE-inhibitory + agonisté imidazolinového (I ₁)-receptoru	pacienti s aktivovanými RAAS a SNS

(10) a konečný výsledek snížení tlaku je menší než prostý součet účinnosti jednotlivých skupin, může být s úspěchem použita u hypertenzních pacientů po infarktu myokardu, s ICHS nebo při chronickém srdečním selhání.

8. Betablokátory + AT₁ blokátory (ARB)

Kombinaci je možno úspěšně použít při intolanci ACEI, jak bylo prokázáno ve studii CHARM (42) u systolického srdečního selhání a zejména u diastolického srdečního selhání. Účinnost při léčbě hypertenze potřebuje další klinické studie.

9. Betablokátory + betablokátory kalciových kanálů (pouze dihydropyridinového typu)

Vhodná kombinace pro pacienty s hypertenzí a ICHS, v současnosti již používaná jako fixní kombinace (29).

10. ACE-inhibitory + blokátory kalciových kanálů

Kombinace je doporučována pro léčbu hypertenzních pacientů a nefropatií, ICHS a aterosklerózou (29).

11. ACE-inhibitory + AT₁ blokátory (ARB)

Vhodná kombinace u hypertenzních pacientů s diabetickou nefropatií nebo glomerulonefritidou.

Tabulka 2. Doporučované trojkombinace (6)

Léky	Možné použití
diuretika + betablokátory + blokátory kalciových kanálů	akcelerovaná hypertenze
diuretika + blokátory kalciových kanálů + ACE-inhibitory	akcelerovaná hypertenze, ISH, hypertenze + diabetes mellitus
diuretika + blokátory kalciových kanálů + AT1-antagonisté	akcelerovaná hypertenze, ISH, hypertenze + diabetes mellitus
ACE-inhibitory + alfa1blokátory + agonisté imidazolinového (I1)-receptoru	hypertenze + diabetes mellitus; metabolický syndrom
ACE-inhibitory + blokátory kalciových kanálů + betablokátory	hypertenze + ICHS

Výsledný efekt poklesu proteinurie je větší než u jednotlivých součástí (29).

12. ACE-inhibitory + imidazolinové (I₁) agonisté

Teoretickou výhodou této kombinace by mohlo být snížení aktivity renin-angiotenzin-aldosteronového systému i sympatického nervového systému (29).

13. AT₁ blokátory (ARB) + blokátory kalciových kanálů (dihydropyridiny)

Benefiční účinek této kombinace je podobný kombinaci ACEI + blokátory kalciových kanálů. Výhodný je též renoprotektivní účinek u diabetické nefropatie (29).

Zcela nedávno byly zveřejněny první výsledky studie ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac

Outcomes trial – Blood Pressure Lowering Arm) (43). Tato studie původně měla srovnat účinek amlodipinu a atenololu v monoterapii, v případě neúčinnosti monoterapie měl být k amlodipinu přidán perindopril, k atenololu bendroflumethiazid. Pokud by nebyla účinná ani dvojkombinace jako třetí přídatná látka do obou větví byl doxazosin. Amlodipin byl použit v dávkách 5 mg nebo 10 mg, atenolol v dávkách 50 mg nebo 100 mg, perindopril v dávkách 4 mg a 8 mg, bendroflumethiazid v dávkách 1,25 mg a 2,5 mg a doxazosin v dávkách 4 mg nebo 8 mg. Poněvadž na konci předčasně ukončené pětileté studie bylo na monoterapii amlodipinem 14,3% pacientů a na monoterapii s atenolem 8,6% pacientů, byla studie vyhodnocena jako srovnání dvou různých kombinačních přístupů, amlodipin + perindopril oproti atenolol + diuretikum.

Do studie bylo zahrnuto 19 342 pacientů, studie byla randomizovaná, double-blind a cílové hodnoty TK byly stanoveny < 140/90 mmHg u nediabetiků a < 130/80 mmHg u diabetiků. Průměrný věk pacientů v obou větvích byl 63 roků, 84% bylo starších než 65 roků, 77% pacientů tvořili muži.

Kombinace amlodipinu a perindoprilu byla v poklesu STK lepší o 2,7 mmHg, v poklesu DTK o 1,9 mmHg. Primární endpoint (nefatální IM + fatální ICHS) byl nesignifikantně lepší pro větev amlodipin + perindopril (10%). V sekundárních endpointech (primární endpoint + koronární revaskularizace, všechny koronární příhody, fatální a nefatální cerebrovaskulární příhody, všechny kardiovaskulární příhody a revaskularizace, kardiovaskulární mortalita, celková mortalita) byla kombinace amlodipin + perindopril signifikantně lepší. Podobně v terciálních endpointech (nestabilní angina pectoris, periferní cévní onemocnění, nově vzniklé renální postižení, nově vzniklý diabetes mellitus) byla kombinace amlodipin + perindopril signifikantně lepší.

I když studie ASCOT-BPLA nebyla primárně zamýšlena jako srovnání dvou typů kombinační terapie, její výsledky jsou tak výrazně přesvědčivé ve prospěch kombinace kalciového blokátoru + ACE oproti kombinaci betablokátoru s diuretikem, že bude třeba se zamyslet nad strategií kombinační léčby hypertenze.

Doporučované trojkombinace

Trojkombinace bývají používány více na teoretických podkladech než na základě evidence-based medicine. Pokud léčba třemi různými antihypertenzivy není úspěšná, mluvíme o farmakorezistentní hypertenzi. Součástí trojkombinace, pokud není kontraindikace, by mělo být diuretikum (tabulka 2).

1. Diuretika + betablokátor + blokátory kalciových kanálů

Velmi účinná kombinace, která může být použita při léčbě akcelerované hypertenze (29).

2. Diuretika + blokátory kalciových kanálů + ACE-inhibitory

Vhodná pro léčení diabetických hypertonií, izolované systolické hypertenze nebo akcelerované hypertenze.

3. Diuretika + blokátory kalciových kanálů + AT₁ antagonisté

Trojkombinace vhodná ve stejných indikacích jako předcházející s ACEI-inhibitory.

4. ACE-inhibitory + alfa₁ blokátory + imidazolinové (I₁) agonisté

Trojkombinace vhodná pro léčení diabetických hypertonií a v případě metabolického syndromu.

5. ACE-inhibitory + blokátory kalciových kanálů + betablokátor

Trojkombinace dobře využitelná u hypertonií s ICHS.

Někdy je potřeba použít do kombinace těžké hypertenze až 7 různých druhů antihypertenziv. Nejčastější chybou, která může být důvodem pro nesprávné stanovení diagnózy farmakorezistentní hypertenze, je chybějící diuretikum dokonce i ve čtyřkombinaci. Sami jsme pozorovali chybějící diuretikum ve 43,5% případů (41).

Závěr

Kombinace dvou nebo tří různých antihypertenziv je v současné době stále více doporučována i akceptována lékařskou veřejností. Použití fixních kombinací umožní snížení počtu podávaných tablet, tím se zvýší i compliance pacienta a zároveň i terapeutický efekt. Výběr jednotlivých látek do kombinace je však prováděn prozatím na základě hemodynamických a metabolických účinků. Bylo by velmi vhodné podpořit význam používání kombinační farmakoterapie hypertenze na základě kritérií evidence-based medicine.

doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc.
Ústav klinické farmakologie FNŠP a ZSF OU
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava
e-mail: milan.grundmann@fnspo.cz

Literatura

- Mensah GA. The global burden of hypertension: good news and bad news. *Cardiol Clin.* 2002; 20: 181–185.
- Hajjar L, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA.* 2003; 290: 199–206.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003; 289: 2560–2572.
- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
- Cifková R, Horký K, Widimský J sr, Widimský J jr, Filipovský J, Grundmann M, Monhart V, Rosolová H, Souček M, Špinar J, Vítvec J. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitřní lékařství*, 50, 2004; 9: 709–722.
- Weber M. Angiotensin receptor blockers and the cardiovascular continuum: what future is indicated by recent successes? *Eur Heart J.* 2003; 24 (suppl C): C1–C4.
- Moser M, Prisant LM. Low-dose combination therapy in hypertension. *Am Fam Physician.* 1997; 56 (5): 1275–1276, 1279, 1282.
- Mallion JM, Carretta R, Trenkwalder P, et al. Valsartan/ hydrochlorothiazide is effective in hypertensive patients inadequately controlled by valsartan monotherapy. *Blood Press.* 2003; (suppl 1): 36–43.
- Oparil S, Aurup P, Snavely D, et al. Efficacy and safety of losartan/hydrochlorothiazide in patients with severe hypertension. *Am J Cardiol.* 2001; 87: 721–726.
- Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288: 2981–2997.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. 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.
- Waeber B. Combination therapy with ACE inhibitors/angiotensin II receptor antagonists and diuretics in hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2003; 1: 43–50.
- Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens.* 1999; 21: 973–985.
- Volpe M. Hypertension therapy: mixing, matching and meeting targets. *Adv Ther.* 2004; 21: 107–122.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ.* 1998; 317: 703–713.
- Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, et al. Baseline Characteristics and Early Blood Pressure Control in the CONVINCE Trial. *Hypertension.* 2001; 37: 12–18.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290: 2805–2816.
- Chalmers J, Castaigne A, Morgan T, et al. Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor/diuretic combination as first-line therapy in elderly hypertensive patients. *J Hypertens.* 2000; 18: 327–337.
- Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA.* 1967; 202: 1028–1034.
- 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.
- Dahlöf B, Lindholm LH, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet.* 1991; 338: 1281–1285.
- Medical Research Council Working Party. MRC Trial of treatment of mild hypertension. *BMJ* 1985; 291: 47–104.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. 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.
- Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, et al. For the Losartan intervention for Endpoint reduction (LIFE) study group. Benefits of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE substudy. *JAMA.* 2002; 288: 1491–1498.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003; 21: 875–886.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345: 861–869.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 870–878.

28. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; 363: 2022–2031.
29. Van Zwieten P. Beneficial Combinations of two or more Antihypertensive Agents. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management*. 2003; 4: 18.
30. Malacco E, Santonastaso M, Vari N, et al. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: The blood pressure reduction and tolerability of valsartan in comparison with lisinopril (PRE-VAIL) study. *Clin Ther*. In press.
31. Volpe M, Junren Z, Maxwell T, et al. Comparison of the blood pressure-lowering effects and tolerability of Losartan and Amlodipine-based regimens in patients with isolated systolic hypertension. *Clin Ther*. 2003; 25: 1469–1489.
32. Townsend R, Haggert B, Liss C, et al. Efficacy and tolerability of losartan versus enalapril alone or in combination with hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Clin Ther*. 1995; 17: 911–923.
33. McInnes GT, O’Kane KP, Istad H, et al. Comparison of the AT1-receptor blocker, candesartan cilexetil, and the ACE inhibitor, lisinopril, in fixed combination with low dose hydrochlorothiazide in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2000; 14: 263–269.
34. Conlin PR, Elkins M, Liss C, et al. A study of losartan, alone or with hydrochlorothiazide vs nifedipine GITS in elderly patients with diastolic hypertension. *J Hum Hypertens*. 1998; 12: 693–699.
35. Malacco E, Vari N, Capuano V, et al. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group comparison of valsartan and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension in elderly patients: the Val-Syst study. *Clin Ther*. 2003; 25: 2765–2780.
36. Franco RJ, Goldflus S, McQuitty M, et al. Efficacy and tolerability of the combination valsartan/hydrochlorothiazide compared with amlodipine in a mild-to-moderately hypertensive Brazilian population. *Blood Press*. 2003; 12: 41–47.
37. Malacco E, Palatini P. Comparison of the effects of valsartan and amlodipine alone or combined with low-dose diuretic on ambulatory blood pressure in elderly patients with isolated systolic hypertension (Val-Syst Study)[abstract]. *Eur Heart J*. 2003; 24: 582.
38. Flack JM, Saunders E, Gradman A, et al. Antihypertensive-efficacy and safety of losartan alone and in combination with hydrochlorothiazide in adult African Americans with mild to moderate hypertension. *Clin Ther*. 2001; 23: 1193–1208.
39. Weber MA. The ALLHAT report: a case of information and misinformation. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003; 5: 9–13.
40. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*. 2003; 348: 583–592.
41. Grundmann M, Kacířová I. The Mistakes in Combination Therapy of Resistant Hypertension. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol*. 2005; 97 (Suppl. 1): S64.
42. Granger CB, Mc Murray JJV, Yusuf S, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*; 362: 772–776.
43. Dahlöf B, Sever P S, Poulter N R, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005, Sept. 4, 1–12.