

Новая цель в лечении АГ — не только эффективное, но и быстрое снижение АД. Роль комбинированной терапии

А.О. Конради

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Not only the effective, but a rapid blood pressure reduction as a novel aim in hypertension treatment. The role of combination therapy

Konradi A.O.

Federal Heart, Blood and Endocrinology center, St. Petersburg

Статья поступила в редакцию: 15.04.08. и принята к печати: 10.06.08.

Введение

Роль артериальной гипертензии (АГ), как важнейшего, независимого, но корригируемого фактора риска в развитии различного ряда сердечно-сосудистых осложнений хорошо известна. В клинических исследованиях показана принципиальная возможность достижения целевых значений артериального давления (АД) у подавляющего большинства больных с АГ, однако реальная эпидемиологическая ситуация свидетельствует о незначительной доле пациентов с удовлетворительным контролем АД [1–5]. Во многих странах, включая Россию, уже в течение нескольких десятков лет предпринимаются попытки улучшить эпидемиологическую ситуацию в отношении АГ и ее осложнений, разрабатываются специальные программы по выявлению АГ, повышению информированности населения и т.д. Проводимые медицинские и социальные мероприятия привели к определенным успехам в этой сфере [6–7], однако эксперты считают, что доля больных с недостаточным контролем АД будет продолжать расти с течением времени [8]. Это связано с тем, что среди больных с артериальной гипертензией постоянно растет число пациентов, относящихся к группам высокого риска, — больных с ожирением и метаболическим синдромом (МС), с сахарным диабетом (СД), пожилых пациентов, больных с органическими поражениями. Так, согласно мировым статистическим данным число больных с АГ в мире на 2000 год составило 972 миллиона человек, а к 2025 прогнозируемое число таких пациентов при сохраняющихся темпах прироста, составит уже 1.56 биллиона [9]. При этом число жителей Земли старше 60 лет к 2025 году увеличится примерно на 5%, тогда как распространенность АГ в этой категории составляет порядка 60%. Трудность успешного контроля АД, особенно систолического, в этой подгруппе хорошо известна, тогда как негативная роль изолированной систолической АГ также не подлежит сомнению. Уже один возрастной аспект проблемы дает основание предполагать, что число больных с АГ, требующих более агрессивной тактики антигипертензивной терапии с применением комбинированной терапии, будет существенно нарастать. Повышение распространенности ожирения и са-

харного диабета, как в развитых, так и в развивающихся странах, также является мировой проблемой. Согласно прогнозам число больных с СД к 2025 году удвоится, что предполагает нарастание доли пациентов с АГ, которым требуется достижение более жестких целевых значений АД при исходно более проблематичном ответе на терапию. К сожалению, существенных позитивных сдвигов в образе жизни популяции не намечается, прогнозируется дальнейшее снижение физической активности пациентов и рост потребления экзогенных субстанций, которые способствуют развитию АГ — никотина, алкоголя, психостимуляторов, ряда лекарственных препаратов, что также неизменно скажется на повышении числа больных с неконтролируемым АД.

Другим очень важным фактором, искусственно увеличивающим долю больных с так называемой неконтролируемой АГ, является прогрессирующее снижение устанавливаемых целевых значений АД. Если к целевым значениям 140/90 мм рт.ст. мы уже привыкли, то с 2007 года не только больные с сахарным диабетом и патологией почек, но все пациенты высокого и очень высокого риска требуют достижения целевых значений 130/80 мм рт.ст., что на практике является чрезвычайно сложной задачей [10].

В целом, нарастание пациентов с физиологическими причинами к резистентной АГ, с одной стороны, и снижение целевых значений АД для пациентов высокого риска с другой стороны, приводит к тому, что усилия по улучшению выявления и лечения артериальной гипертензии сталкиваются с проблемой еще больших трудностей в реализации этой цели. Безусловно, проблема успешного лечения АГ включает экономический, социальный аспект, вопросы повышения приверженности к лечению, создания мотивации к лечению и многие другие. В настоящей статье обсуждаются лишь подходы к повышению эффективности самой антигипертензивной терапии, которая могла бы обеспечить пациентам высокого риска быстрое, эффективное и стабильное снижение АД в те сроки, когда значимые осложнения и органические поражения еще отсутствуют и само лечение является своевременным, а также повышала бы приверженность к лечению.

Необходимость быстрого достижения целевых значений АД

В последние годы в клинических рекомендациях вопрос о степени агрессивности антигипертензивной терапии решается не столько на основании имеющихся цифр АД, сколько на основе оценки суммарного риска. При этом подчеркивается, что именно пациенты высокого и очень высокого риска нуждаются не только в достаточном, но и в относительно быстром снижении АД, что может быть достигнуто только при использовании комбинированной терапии на ранних этапах [11].

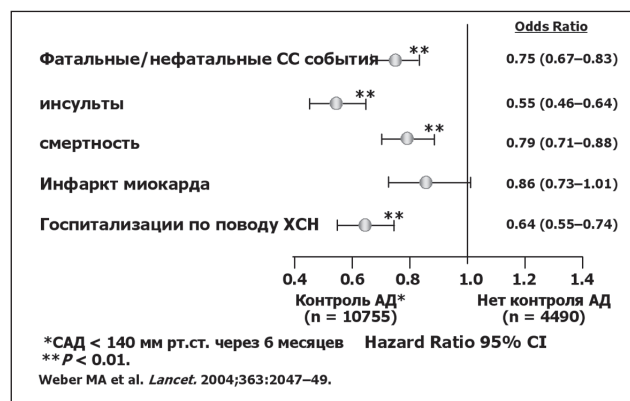
Традиционно основной стратегической задачей в лечении больного с артериальной гипертензией мы считали снижение сердечно-сосудистого риска за счет собственного снижения АД до целевых значений и возможных дополнительных органопротективных свойств ряда групп препаратов [11]. В последние годы с точки зрения тактики появилась еще одна важная задача, а именно быстрое достижение «нормализации» АД, чему ранее не уделялось достаточного внимания [12]. Вопрос о сроках, которые отводятся врачу на достижения целевых показателей АД, в клинических рекомендациях однозначно не оговаривался и априори предполагалось, что процесс подбора адекватной терапии занимает определенное время, при этом оптимальная продолжительность этого отрезка времени не регламентировалась и не исследовалась. Имеющиеся рекомендации регламентировали лишь желаемые интервалы между визитами к врачу, которые должны быть короче у пациентов высокого риска [13]. Относительно недавно, после того как были проанализированы и суммированы данные ряда крупнейших клинических исследований в области АГ, таких как VALUE [14], Syst-Eur trial [15], SCOPE [16], ASCOT-BPLA [17], ALLHAT [18], стало очевидным, что риск сердечно-сосудистых осложнений зависит не только от уровня достигнутого АД, но и от времени, необходимого для достижения целевых его значений.

Известное, выполненное достаточно давно и неоднократно обсуждаемое исследование Syst-Eur касалось больных с АГ старше 60 лет, было плацебо-контролируемым и имело фазу продолжения открытой терапии, которая продолжалась 4 года [15]. Именно эта часть исследования позволила сравнить между собой прогноз пациентов, которые получили лечение и снизили АД рано и быстро (те пациенты, которые находились на активной терапии во время плацебо-контролируемой фазы исследования) и больными, которым снижение АД было начато в более поздние сроки (после плацебо). Раннее начало терапии привело к снижению риска инсульта на 28% (95% CI, 7%–44%) ($p=0.01$) и риска всех сердечно-сосудистых осложнений на 15% (95% CI, 2%–26%) in

($p=0.03$). При этом мы можем с достаточной степенью уверенности утверждать, что это снижение риска было связано именно с различиями в уровне АД на начальном этапе исследования, поскольку во время открытой фазы никаких различий по уровню АД между группами не выявлялось (табл. 1.)

Пожалуй, впервые о связи между развитием осложнений и сроками получения ответа на терапию всерьез заговорили после окончания исследования VALUE [14]. После углубленного анализа данных было выявлено, что снижение АД через месяц после начала терапии являлось важным независимым предиктором всех сердечно-сосудистых событий и выживаемости. Независимо от получаемой терапии (валсартан или амлодипин) в группе пациентов, у которых лечение было достаточно эффективным сразу после начала терапии, отмечены более низкие показатели смертности и осложнений в сравнении с теми, у кого на достижение целевого АД потребовало около 6 месяцев [19]. (Под немедленным ответом на терапию в этом исследовании понимали либо снижение его на 10 мм у не получавших ранее лечения, либо отсутствие изменений в уровне АД среди тех, кто стартовал исследование, будучи на эффективной терапии) (рис. 1). Многие эксперты полагают, что именно скорость снижения АД, а не какие-либо свойства самого препарата, (различия в уровне АД между группами в пользу амлодипина наблюдались уже через 1 месяц терапии) явилась тем фактором, который позволил в этом исследовании амлодипину «одержать условную победу» [19].

Рис. 1. VALUE: анализ результатов в зависимости от достижения целевого АД в первые 6 месяцев



Эффект скорости наступления эффекта лечения в определенной мере мог сказаться и на результатах исследования SCOPE [16]. В этом исследовании имелись

Таблица 1

РАЗЛИЧИЯ В УРОВНЕ АДс В ИССЛЕДОВАНИИ SYST-EUR, ОТКРЫТАЯ ФАЗА

	момент включения в открытую фазу	финальный визит
Группа плацебо, АДс	160,4±16,2	143,5±13,9
Группа активной терапии, АДс	151,0	142,9±14,2
Различия в уровне АДс	9,4	0,7*
Доля больных с АДс менее 150 мм рт.ст. (плацебо/активная терапия)	25,7/50,5	74/76*

достаточно скромные различия в уровне АД между группой кандесартана и плацебо (3.2/1.6 мм рт.ст.), что сопровождалось незначительным снижением сердечно-сосудистых осложнений [20]. При этом дизайн исследования предполагал возможность назначения любых антигипертензивных препаратов через три месяца после рандомизации, что привело к тому, что 84% больных группы плацебо получали какие-либо антигипертензивные препараты. В группе кандесартана было показано снижение числа нефатальных инсультов, что интерпретировалось как независимый церебропротективный эффект терапии препаратом [16]. Однако, данный эффект, опять же, мог быть связан с более поздним началом эффективного лечения в группе плацебо (с задержкой на 3 месяца).

Аналогичные выводы могут быть сделаны и по результатам таких крупных исследований как ASCOT-BPLA и ALLHAT [17–18]. В обоих исследованиях в течение первых 6–12 месяцев терапии имелись различия между группами в отношении снижения АД (в пользу амлодипина/ периндоприла против ателолола и хлорталидона, соответственно), что могло повлиять на окончательные результаты исследования, свидетельствующие о меньшем риске ряда осложнений на фоне такого лечения [18]. Все это привело к тому, что в рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH) и общества кардиологов (ESC) 2007 года впервые акцентировали внимание на необходимости быстрого контроля АД в группах больных высокого риска до развития значимых органических поражений [11]. Достижение целевого АД у больных с изначально прогнозируемым плохим ответом на терапию, к числу которых в большинстве случаев относятся больные высокого риска, затруднено, особенно при снижении целевых значений до 130/80 мм рт.ст., что также отмечено в рекомендациях 2007 года [11]. Такая стратегия предполагает назначение комбинированной терапии и быстрое повышение доз используемых препаратов. И, если в рекомендациях JNC 7 [13] предполагалась необходимость ежемесячного визита к врачу в случае неконтролируемой АГ, то, по-видимому, сегодня кратность визитов должна быть увеличена для обеспечения более быстрого получения эффекта и контроля за состоянием пациента.

Современная комбинированная терапия как путь к успеху в достижении целевых значений АД

Рациональное использование комбинаций антигипертензивных препаратов различных классов, воздействующих на различные звенья патогенеза АГ, является залогом успешного лечения АГ, в том числе резистентной к терапии. Более низкие дозы, используемые в составе комбинированной терапии, в отличие от монотерапии в максимальных дозах уменьшают вероятность развития побочных эффектов и позволяют улучшить восприятие терапии самим пациентом. В этом аспекте наиболее выигрышным подходом уже давно считается использование фиксированных лекарственных комбинаций, которые существенно увеличивают приверженность больных к лечению и упрощают режим терапии. При этом доказано, что более высокий уровень приверженности обеспечивает

быстрый и стабильный клинический эффект терапии. В этом аспекте определенный ответ о роли стратегии раннего назначения комбинированной терапии для снижения риска осложнений получен по окончании исследования Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) [21], результаты доложены на конгрессе АСС в апреле 2008 года]. Это исследование включало 12,000 пациентов высокого риска, и его предварительные результаты свидетельствуют об обескураживающем эффекте на отдаленный прогноз раннего назначения комбинированной терапии в плане достижения целевого АД [21].

В последние годы большие надежды возлагаются на принципиально новые фиксированные лекарственные комбинации в лечении АГ, блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и антагонистов кальция. Они представляют собой отход от традиционного подхода включения в комбинацию небольших доз диуретика для потенцирования эффекта, что само по себе не потеряло своей актуальности. Однако пациенты высокого риска требуют назначения в комбинации двух и более препаратов с высоким самостоятельным антигипертензивным эффектом. При этом высокая распространенность сопутствующих факторов риска при АГ — ожирения, дислипидемии, нарушений углеводного обмена определяет выбор терапии, не повышающей, а скорее снижающей риск развития сахарного диабета и нарушений липидного обмена. Сочетание блокатора рецептора к ангиотензину II и блокатора медленных кальциевых каналов представляет собой идеальное сочетание в плане антигипертензивной активности и профилактики метаболических нарушений. Первой такой фиксированной комбинацией стала комбинация валсартана с амлодипином — двух лидеров в лечении АГ и проведении клинических исследований последних десятилетий.

В одном из исследований осуществлялось сопоставление эффекта комбинированной терапии валсартана/ амлодипина (фиксированная комбинация — препарат Эксфорж, Новартис) с монотерапией валсартаном или амлодипином. Как и ожидалось, доля больных с целевым АД через 2 и 4 недели от начала терапии при назначении фиксированной комбинации была существенно выше, чем при монотерапии любым из препаратов [22]. Исследователи полагают, что раннее достижение целевого АД у большей доли больных имеет значение для последующего уменьшения степени риска. В одном из исследований при применении такой комбинации удалось уже через 2 недели достичь целевого АД более чем у половины пациентов [22]. На рисунке 2 показаны результаты этого исследования в отношении сравнения валсартана 160 мг и комбинации 160/10 мг, которая в настоящее время является наиболее употребляемой. Эти результаты были подтверждены в другом аналогичном проекте [23]. В дальнейшем был опубликован более углубленный анализ этих двух непродолжительных контролируемых исследования с прицелом на изучения эффективности терапии у пациентов пожилого возраста и с высоким исходным АД, т.е. тех, у кого ожидается плохой контроль АД. Этот анализ показал высокую эффективность комбинации валсартана с амлодипином в этих подгруппах [24].

Рис. 2. Амлодипин/Валсартан: частота ответа на лечение у пациентов с мягкой и умеренной АГ

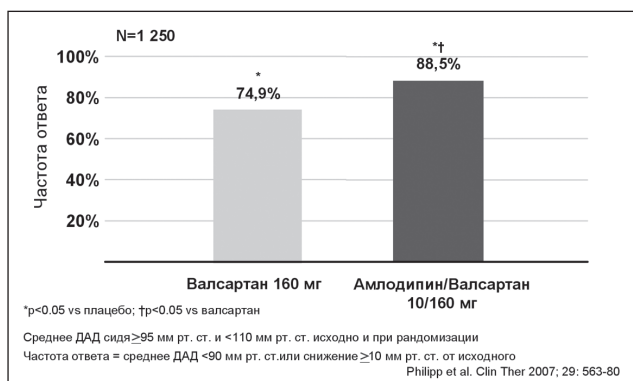


Рис. 3. Амлодипин/Валсартан: гипотензивная эффективность у пациентов с АГ 2 степени (JNC 7)

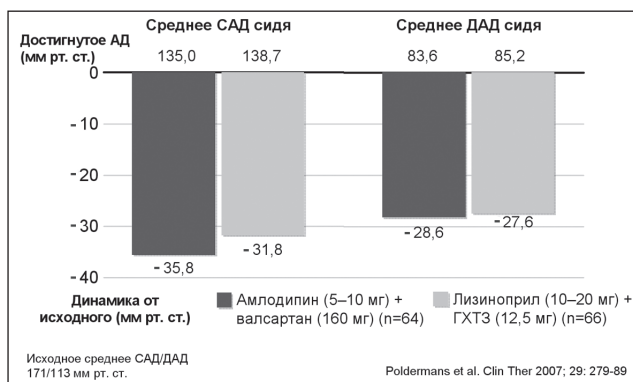
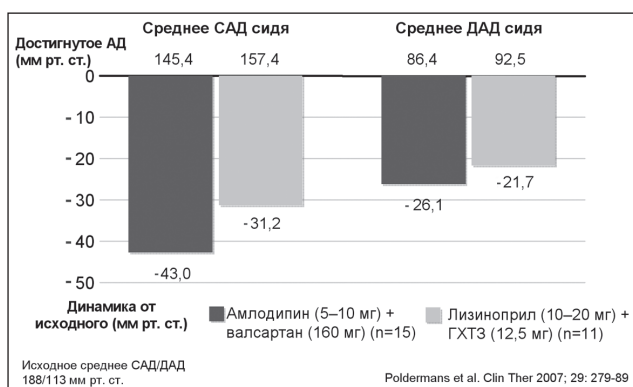


Рис. 4. Амлодипин/Валсартан: снижение среднего САД на 43 мм рт. ст. у пациентов с исходным САД>180 мм рт. ст.



Недавно было опубликовано еще одно исследование, которое уже показало преимущества комбинации валсартан/амлодипин перед фиксированной комбинацией ИАПФ/диуретик [25] (лисиноприл/ГХТЗ (10–20 мг/12.5 мг). Согласно этому исследованию оба режима терапии переносились хорошо при существенно большей частоте кашля в группе лисиноприл/ГХТЗ (1.6 и 3.0%). Снижение АД составило – 35.8/28.6 мм рт.ст. в группе амлодипин+валсартан и – 31.8/27.6 в группе лисиноприл/ГХТЗ. При этом снижение АД было более существенным и у пожилых пациентов и в группе тяжелой АГ (см. Рис. 3, 4). В другом исследовании комбинация валсартана с амлоди-

пином сопоставлялась с комбинацией ИАПФ/АК, наиболее близкой по смыслу и конкурирующей фиксированной комбинацией. В качестве контроля использовался рамиприл 5 мг/фелодипин 5мг и было показано существенное преимущество комбинации БРА+АК [26] (рис. 5). В целом согласно данным Izzo 2007 года [27] 9 из 10 пациентов при применении комбинации валсартана и амлодипина достигают целевого АД через 16 недель лечения. Доля пациентов с сахарным диабетом, достигших уровня АД<130/80 мм рт. ст. через 16 недель, составила 45,9% и 40,7% для доз 5/160 мг и 10/160 мг, соответственно (рис. 6). Совсем недавно были опубликованы результаты исследования Ex-FAST, в котором на более чем 500 пациентах было показано, что терапия Эксфоржем позволяет добиться целевого АД

Рис. 5. Снижение систолического АД у пациентов с умеренной артериальной гипертензией

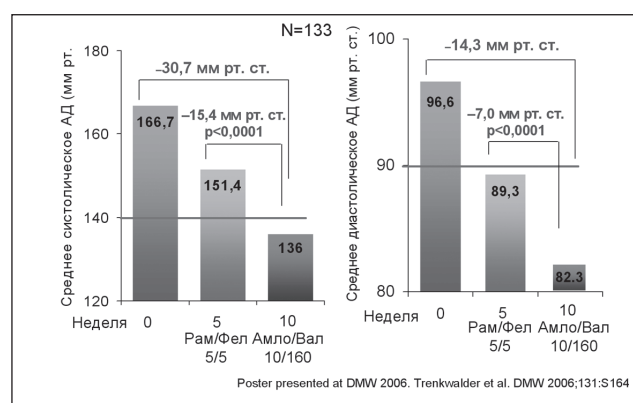


Рис. 6. Доля пациентов, достигших целевого АД

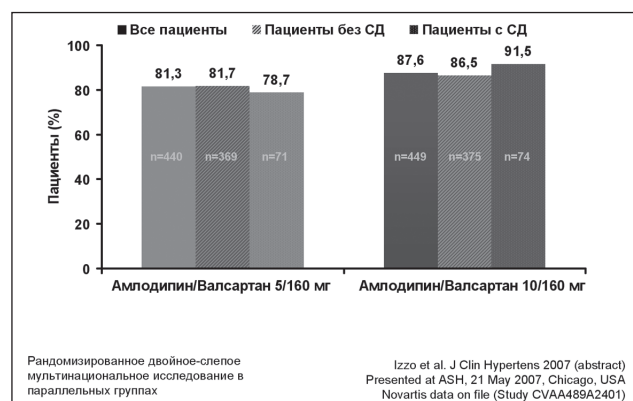


Рис. 7. Эффективность комбинации амлодипин/валсартан при недостаточном ответе на любую монотерапию



подавляющего большинства больных с неэффективностью монотерапии при минимальном количестве побочных эффектов [28] (рис. 7). Таким образом, применение новой фиксированной комбинации валсартана/амлодипина позволяет существенно повысить число больных, достигающих желаемой цели терапии. При этом данный подход обеспечивает ряд преимуществ в борьбе с двумя самыми важными врагами успешного контроля АД в масштабе популяции — врачебной инертностью и плохой приверженностью к лечению.

Врачебная инертность как одна из причин неконтролируемой АГ и роль фиксированных лекарственных комбинаций в ее преодолении

К сожалению, реальные действия врачей по интенсификации лечения, даже у пациентов высокого риска, во многом расходятся с имеющимися рекомендациями. Отсутствие каких-либо действий, направленных на усиление терапии при наличии показаний носит название врачебной (терапевтической) инертности [29]. Причины такого поведения врачей лежат в плоскости недостаточной внутренней уверенности в необходимости достижения целевых значений АД, недостаточном уровне знаний, сознательном поиске ложных причин, позволяющих избежать назначения лишних препаратов, боязни побочных эффектов терапии, экономическом аспекте, отсутствия времени для подбора оптимального лечения и др.

Крупное исследование США в амбулаторной сети показало, что средний порог АД, при котором врачи интенсифицируют лечение составляет 150/91 мм рт.ст. [30] по-прежнему большое число врачей уверены в том, что монотерапия может быть успешной в лечении большинства больных с АГ [31]. Существует мнение о том, что развешивание полного эффекта монотерапии может составлять 4 и более месяца, что также сдерживает врачей и приводит к отсутствию перехода на комбинированную терапию [32]. Во многих даже самых развитых странах до 30% больных отмечают, что врачи не усиливают им лечение несмотря на уровень АД более 140/90 мм рт.ст [6].

В клинических исследованиях имеется целый ряд моментов, которые способствуют мотивации врачей к успешному контролю АД, что включает достаточно гибкие режимы дозирования препаратов, необходимость титрации дозы и перехода на комбинированную терапию, диктуемая протоколом исследования, жесткий график визитов, бесплатные медикаменты для пациента, отсутствие необходимости выписки рецепта, финансовая мотивация исследователей. Однако показано, что даже в условиях бесплатного обеспечения препаратами в ходе клинических исследований (ALLHAT) доля больных, которым усиливается терапия на очередном визите при наличии строгих показаний, не превышает 46% [33]. В обычной системе первичного звена здравоохранения, напротив, имеется целый ряд формальных инертности — сложные пациенты с полипрагмзией, формальные ограничения по количеству назначаемых препаратов, экономическое давление [29].

Опрос 1259 врачей первичного звена из 17 стран показал, что 62% из них полагают, что достигает значений АД <140/90 мм рт.ст у своих пациентов, что не соответствует реальному положению вещей в контроле АД в популя-

ции [33]. В этом же исследовании было показано, что 41% врачей признают, что прекращают интенсификацию лечения не достигнув целевого АД. И, если три четверти врачей по опросу утверждают, что при отсутствии эффекта от монотерапии они переходят к комбинированной терапии, лишь 20% больной реально получают комбинированную терапию согласно записям в историях болезни [34].

Удобство для пациента и повышение приверженности к лечению со стороны пациента за счет фиксированных лекарственных комбинаций хорошо известно и доказано метаанализами [35]. При этом важно, что применение фиксированных комбинаций позволяет в ряде случаев устранить влияние врачебной инертности на эффективность лечения АГ [35]. Показано, что чем больше у пациента не достигается целевое АД, тем в большей степени врач готов с этим смириться [37]. Следовательно, если процесс подбора терапии будет ускорен, то вероятность более успешного ее результата будет выше. Применение фиксированной лекарственной комбинации позволяет врачу при субъективном ощущении одной таблетки получить более быстрый результат терапии, и ведет к повышению ее эффективности. В случае же недостаточности такой терапии вероятность назначения второго (третьего) препарата выше, чем при раздельной терапии. Другим аспектом потенциальной пользы комбинированной терапии являются ситуации, когда у пациентов достаточно легко достигается контроль диастолического АД до целевых значений, при сохранении повышения систолического АД. Врачебная инертность в таких случаях, как правило, приводит к удовлетворенности успехом в коррекции АД на монотерапии. При этом, если первоначально пациент получал комбинированную терапию в виде фиксированной комбинации, то вероятность контроля обоих показателей АД существенно выше и фактор инертности не имеет столь большого значения [28].

Заключение

Все современные рекомендации по лечению АГ констатируют, что большинство пациентов нуждается в комбинированной терапии, особенно больные высокого риска, для которых установлен целевой уровень АД <130/80 мм рт.ст. У большинства больных высокого риска комбинированная терапия должна включать блокатор ренин-ангиотензиновой системы, что обеспечивает позитивные эффекты на дисфункцию эндотелия, сердечно-сосудистое ремоделирование, оксидативный стресс. Комбинация блокатора рецепторов к ангиотензину II с антагонистом кальция в отличие от комбинации с диуретиком обеспечивает доказанное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при наличии определенных преимуществ в плане влияния на метаболические параметры. При этом раннее применение такой фиксированной комбинированной лекарственной формы обеспечивает возможность быстрого снижения АД и контроля его на должном уровне у большой доли больных с АГ. Широкое применение фиксированных лекарственных комбинаций упрощает режим терапии, облегчает назначение терапии и способствует повышению приверженности пациентов к лечению и устранению эффекта врачебной инертности. Применение комбинации валсартана с амлодипином обеспечивает выражен-

ный антигипертензивный эффект при очень низкой частоте побочных эффектов терапии, что дает огромные преимущества не только в эффективности лечения, но и в отношении длительного удержания на терапии.

Литература

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217–223.
2. Cheung BM, Ong KL, Man YB, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension: United States National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2002. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8:93–98.
3. Ong KL, Cheung BM, Man YB, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension*. 2007;49:69–75.
4. Moser M, Franklin SF. Hypertension management: results of a new national survey for the Hypertension Education Foundation: Harris Interactive. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9:316–323.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of actions to control high blood pressure—20 states, 2005. *MMWR*. 2007;56(17):420–423.
6. Moser M, Franklin SS. Hypertension management: results of a new national survey for the hypertension education foundation: Harris interactive. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9:316–323.
7. Оганов Р.Г., Шальнова 2006
8. Jamerson KA, Basile J, Prompt, Aggressive BP Lowering in High-Risk Patients *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10 (suppl 1):40–48.
9. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–1913.
10. Dьsing R. Overcoming barriers to effective blood pressure control in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1545–1553.
11. 2007 Guidelines
12. Basile JN, Chrysant S. The importance of early antihypertensive efficacy: the role of angiotensin II receptor blocker therapy. *J Hum Hypertens*. 2006;20:169–175.
13. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–1252.
14. 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.
15. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe trial. *J Hypertens*. 2004;22:847–857.
16. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al, for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J Hypertens*. 2004;22:1605–1612.
17. Dahluf B, Sever PS, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflume-thiazide 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.
18. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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.
19. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. *Lancet*. 2004;363:2049–2051.
20. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al, for the SCOPE Study Group. 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.
21. Jamerson K, Bakris GL, Dahluf B, et al, for the ACCOMPLISH Investigators. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press*. 2007;16:80–86.
22. Philipp T, Glazer R, Wernsing M, et al. Dual calcium channel and angiotensin II receptor blockade is superior to amlodipine or valsartan alone for optimal hypertension control. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(suppl A):A39. Abstract P. 83.
23. Philipp T, Smith TR, Glazer R, et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther*. 2007;29:563–580.
24. Smith TR, Philipp T, Vaisse B, et al. Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9:355–364.
25. Poldermans D, Glazer R, Karagiannis S, et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther*. 2007;29:279–289.
26. Trenkwalder et al. *DMW* 2006;131:S164
27. Izzo et al. *J Clin Hypertens* 2007 (abstract).
28. Allemann Y, Fraile B, Lambert M, et al. Efficacy of the Combination of Amlodipine and Valsartan in Patients With Hypertension Uncontrolled With Previous Monotherapy: The Exforge in Failure After Single Therapy (EX-FAST) Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:185–194.
29. Elliott WJ. What Factors Contribute to the Inadequate Control of Elevated Blood Pressure? *Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(1 suppl 1):20–26.
30. Oliveria SA, Lapuerta P, McCarthy BD, et al. Physician-related barriers to the effective management of uncontrolled hypertension. *Arch Intern Med*. 2002;162:413–420.
31. Margolis KL, Rolnick SJ, Fortman KK, et al. Self-reported hypertension treatment beliefs and practices of primary care physicians in a managed care organization. *Am J Hypertens*. 2005;18(4, pt 1):566–571.
32. Ferrari P, Hess L, Pechere-Bertschi A, et al. Reasons for not intensifying antihypertensive treatment (RIAT): a primary care antihypertensive intervention study. *J Hypertens*. 2004;22:1221–1229.
33. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al; ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4:393–404.
34. Bramlage P, Thoenes M, Kirch W, et al. Clinical practice and recent recommendations in hypertension management: reporting a gap in a global survey of 1259 primary care physicians in 17 countries. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:783–791.
35. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120:713–719.
36. Siegel D, Lopez J, Meier J. Antihypertensive medication adherence in the Department of Veterans Affairs. *Am J Med*. 2007;120:26–32.
37. Elliott WJ, Meyer PM. One-year discontinuation rates of antihypertensive drugs in clinical practice: a network meta-analysis [abstract]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9:A33.