Aktuální přístupy ke kombinační léčbě hypertenze

doc. MUDr. Robert Holaj, CSc., MBA

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Ve světle současných poznatků představuje kombinační léčba hypertenze především podávání léků ovlivňujících systém renin–angiotenzin–aldosteron, blokátorů kalciových kanálů a diuretik, a to ve fixních kombinacích, zlatý standard. Díky rozdílným mechanismům působení jednotlivých látek mají tyto kombinace antihypertenziv výrazný aditivní a synergický antihypertenzní účinek vedoucí k výraznějšímu poklesu krevního tlaku a nižšímu výskytu nežádoucích účinků jednotlivých komponent. Předepisování fixních kombinací také zvyšuje compliance nemocných. Nabídka širokého spektra dávek jednotlivých komponent pak dovoluje jejich podávání nemocným s různými stupni arteriální hypertenze.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, kombinační léčba, fixní kombinace, compliance.

Current approaches to combination therapy of hypertension

In light of current knowledge, combination therapy of hypertension involving, in particular, the administration of drugs affecting the renin–angiotensin–aldosterone system, calcium channel blockers, and diuretics in fixed combinations represents a gold standard. Due to different mechanisms of action of the individual agents, these combinations of antihypertensive drugs have a significant additive and synergic antihypertensive effect leading to a more pronounced reduction in blood pressure and lower rates of adverse events of the individual components. Prescription of fixed combinations also increases patient compliance. Moreover, selection of a wide range of doses of the individual components allows their administration to patients with various degrees of arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, combination therapy, fixed combination, compliance.

Úvod

Prevalence arteriální hypertenze v České republice ve věkovém rozmezí 25–64 let je podle recentně uveřejněných dat ze studie post-MONICA 43,6 % (50,2 % u mužů a 37,2 % u žen) (1). Trvající vysoký výskyt hypertenze v naší populaci je vysvětlován nárůstem obezity, zejména u mužů, a nadměrným příjmem sodíku v potravě. I přes tento fakt je v posledních 20 letech pozorován pozvolný pokles průměrných hodnot krevního tlaku (TK) provázený snížením kardiovaskulární mortality. U všech hypertoniků v naší populaci bylo dosažení cílových hodnot TK (< 140/90 mm Hg) zjištěno pouze u 24,6 %, u léčených pak u 42,1 %. Ač tyto výsledky nejsou optimální, v rámci Evropy patří k velmi dobrým a ve srovnání s předchozími lety je patrný vzrůs-

tající trend lepší kontroly hypertenze v České republice. Příčiny nedostatečné kontroly hypertenze jsou jistě komplexní, a to jak na straně nemocného (špatná adherence k farmakoterapii, nedodržování nefarmakologických opatření), tak i na straně lékaře (špatný výběr a dávkování antihypertenziva nebo kombinace antihypertenziv, nedostatečné klinické kontroly TK). Příčinou rezistence může být také přítomnost komorbidit (diabetes mellitus, obstrukční spánková apnoe, chronické onemocnění ledvin), užívání léků zvyšujících TK či skutečná rezistentní hypertenze.

Monoterapie versus kombinační léčba

Samotná monoterapie bývá v kontrole TK účinná u méně než 30 % nemocných

s arteriální hypertenzí. Proto současná česká doporučení pro léčbu arteriální hypertenze radí zahájit léčbu rovnou kombinací dvou antihypertenziv v případě, že iniciální hodnoty TK jsou vyšší než 160 mm Hg systolického a/nebo více než 100 mm Hg diastolického TK. Oporou kombinační léčby je publikovaná Waldova metaanalýza 42 studií zahrnující téměř 11 000 hypertoniků, jež ukázala, že kombinace dvou antihypertenziv je přibližně pětkrát účinnější ve snížení systolického TK než zdvojnásobení původní dávky antihypertenziva. Uvedená data se týkala čtyř základních tříd antihypertenziv (diuretik, β -blokátorů, inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu [ACE] a blokátorů kalciových kanálů) (2). Navíc, jak ukázala italská populační studie 210 000 nově léčených hy-

pertoniků, časné nasazení kombinační léčby při zahájení farmakoterapie oproti monoterapii je schopno snížit riziko kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod během 8 let o 11 % (3).

Fixní kombinace

Hlavní výhodou podávání fixní kombinace antihypertenziv je zlepšení compliance nemocného k terapii, neboť menší počet tablet a jednodušší léčebné schéma vede k lepší spolupráci. Podle nedávno publikovaných studií českých autorů, které využívaly stanovování hladin antihypertenziv, stále jen menšina našich nemocných užívá správně doporučenou kombinační strategii dvou a více léků (4, 5). Tento fakt byl potvrzen i metaanalýzou zahrnující téměř 18 000 pacientů, ve které autoři zaznamenali adherenci hypertoniků k léčbě fixní kombinací o 21 % vyšší než v případě volných kombinací. Dlouhodobá perzistence na terapii pak byla až o 54 % vyšší ve srovnání s volnými kombinacemi (6). Základním předpokladem vhodné fixní kombinace je podobná délka antihypertenzního účinku léků, a zejména rozdílný mechanismus působení s aditivním/komplementárním vlivem na snížení TK. Takovou fixní kombinaci tvoří například blokátory systému renin–angiotenzin–aldosteron (RAAS), tj. inhibitory ACE nebo antagonisté receptoru AT1 pro angiotenzin II (sartany), s blokátory kalciových kanálů nebo blokátory RAAS s diuretiky. Používání fixních kombinací je vhodnou léčebnou strategií dle současných doporučení již při zahajování léčby hypertenze, především v případech středně závažné a závažné hypertenze (7, 8). Příznivé ovlivnění compliance pomocí fixní kombinace dvou či tří antihypertenziv navíc přináší ve srovnání s volnými kombinacemi i ekonomické úspory pro zdravotní systém (9). Doporučované používání kombinační léčby již od začátku léčebné strategie snižuje kardiovaskulární riziko (3, 10).

Kombinační léčba blokátory RAAS s blokátory kalciových kanálů

Jako obzvláště výhodná se v posledních letech jeví kombinační léčba blokátory RAAS s blokátory kalciových kanálů. Je to především díky kardioprotektivním a renoprotektivním účinkům a metabolické neutralitě, které se ukázaly ve srovnání s jinými dvojkombinacemi

antihypertenziv. Blokátory RAAS tlumí aktivaci sympatiku a aktivaci RAAS, kterou vyvolávají blokátory kalciových kanálů. Blokátory RAAS navíc snižují riziko periferních otoků, což jsou typické nežádoucí účinky blokátorů kalciových kanálů. Toto snížení otoků je snadno vysvětlitelné tak, že dihydropyridin způsobuje prekapilární vazodilataci, v jejímž důsledku mohou vzniknout otoky neodstranitelné diuretiky. Blokátory RAAS způsobují postkapilární vazodilataci, což usnadní odtok krve z kapilár a minimalizuje otoky.

Přínos kombinace blokátorů RAAS, konkrétně inhibitorů ACE s blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu byl prokázán v menších studiích FACET (fosinopril/amlodipin), CAMELOT (enalapril/amlodipin) a ANDI (quinapril/amlodipin). Ve velké mezinárodní randomizované studii ASCOT – BPLA byla zjištěna vyšší účinnost kombinace perindopril/amlodipin ve srovnání s léčbou kombinací atenolol/bendroflumethiazid; relativní riziko rozvoje diabetes mellitus bylo sníženo dokonce o třetinu (11, 12). Další významná randomizovaná studie ACCOMPLISH prokázala vyšší účinnost kombinační léčby benazepril/amlodipin nad kombinací benazepril/hydrochlorothiazid u hypertoniků s vysokým kardiovaskulárním rizikem v prevenci kardiovaskulárních příhod (13). Tato léčba rovněž výrazněji zpomalovala progresi nefropatie (14).

Kombinační léčba blokátory RAAS s diuretiky

Mechanismy účinku těchto dvou lékových skupin se také vhodně doplňují. Blokátory

RAAS kompenzují zvýšení plazmatické aktivity reninu, které je vyvoláno diuretiky. Vylučování solí způsobené diuretiky rovněž přispívá k antihypertenznímu působení blokátorů RAAS. Blokátory RAAS navíc tlumí nežádoucí účinky diuretik – upravují elektrolytovou nerovnováhu (především hypokalemii) a kompenzují metabolická rizika (hyperglykemii). Vzhledem k různorodosti skupiny diuretik je třeba zdůraznit, že indapamid je doporučován jako metabolicky neutrální diuretikum, protože na rozdíl od thiazidových diuretik ani ve vyšší dávce nezvyšuje glykemii ani nezhoršuje lipidový profil. Kombinace perindopril + indapamid byla použita například ve studiích PROGRESS, ADVANCE a HYVET. Podávání kombinace perindopril + indapamid populaci diabetiků s vysokým kardiovaskulárním rizikem se ukázalo velmi výhodné právě ve velké randomizované studii ADVANCE (15). V této studii byl snížen výskyt primárního cíle (závažných makrovaskulárních a mikrovaskulárních příhod) o 9 % ($p = 0,041$). Kardiovaskulární mortalita byla snížena dokonce o 18 % ($p = 0,027$).

Kombinační léčba blokátory kalciových kanálů s diuretiky

Ve starší studii SYST EUR snížila aktivní léčba hypertenze nitrendipinem (případně kombinací antihypertenziv, kdy byl přidáván enalapril nebo hydrochlorothiazid) celkový počet cévních mozkových příhod o 42 % (16). Kombinace blokátorů kalciových kanálů a diuretik byla s příznivým efektem na sledovaný cílový ukazatel použita ve studiích FEVER s fe-

Obr. 1. Účinky randomizovaného použití fixní kombinační léčby perindopril/indapamid s/bez vstupního užívání blokátorů kalciového kanálu na závažné kardiovaskulární příhody a úmrtí ve studii ADVANCE CCB

Obr. 2a. Změny klinického systolického krevního tlaku před změnou léčby a při léčbě trojkombinací perindopril/indapamid/amplodipin v průběhu studie PIANIST. Systolický krevní tlak se v průběhu sledování výrazně snižoval bez ohledu na stupeň hypertenze při vstupu do studie

ACEI – inhibitor ACE, HCT – hydrochlorothiazid, AML – amlodipin

Obr. 2b. Změny klinického systolického krevního tlaku před změnou léčby a při léčbě trojkombinací perindopril/indapamid/amplodipin v průběhu studie PIANIST. Systolický krevní tlak se v průběhu sledování výrazně snižoval bez ohledu na předchozí antihypertenzní léčbu

ACEI – inhibitor ACE, HCT – hydrochlorothiazid, AML – amlodipin

lodypinem, ELSA s lacidipinem a VALUE s amlodipinem. Účinnost dvojkombyne blokátoru kalciového kanálu benidipinu s thiazidovým či thiazidu podobným diuretikem na výskyt fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod ve srovnání se sartanem či β -blokátorem

byla přímo testována teprve v novější studii COPE (17). Kardiovaskulární příhody se vyskytly hraničně méně při kombinaci benidipinu s diuretikem než při kombinaci benidipinu s β -blokátorem ($p = 0,056$). Rozdíl mezi těmito dvěma skupinami dosáhl statistické význam-

nosti při vyhodnocování cévních mozkových příhod ($p = 0,011$). Rimoldiho metaanalýza souhrnně zpracovávající výsledky posledních 4 výše uvedených studií ukázala, že kombinace blokátorů kalciových kanálů a diuretika oproti jiné léčbě snížila výskyt infarktu myokardu o 17 % a výskyt cévních mozkových příhod o 23 % (18). Je však sporné, zda do této analýzy měla být zahrnuta studie FEVER, ve které byla srovnávána dvojkombyne felodipinu s diuretikem oproti monoterapii felodipinem.

Trojkombinace inhibitorů ACE, blokátorů kalciových kanálů a diuretik

Možné přednosti této trojkombinace nám poskytuje příležitost zhodnotit analýza Chalmerse a spol. ze studie ADVANCE, nazývaná ADVANCE CCB. Přináší výsledky porovnání účinků randomizovaného podávání kombinace perindoprilu a indapamidu podskupinám nemocným definovaných užívání blokátorů kalciových kanálů při vstupním vyšetření. Konkrétně bylo hodnoceno ovlivnění závažných kardiovaskulárních příhod, úmrtí z kardiovaskulárních příčin a celkové mortality (19). Aktivní léčba, perindopril/indapamid s užíváním blokátorů kalciových kanálů při vstupním vyšetření snížila relativní riziko úmrtí o 28 % oproti 5 % u nemocných bez blokátorů kalciových kanálů a o 14 % v celé populaci. Podobně i snížení relativního rizika závažných kardiovaskulárních příhod dosáhlo hodnoty 12 % versus 6 % u osob užívajících, resp. neužívajících blokátory kalciových kanálů při zařazení do studie, i když rozdíl nebyl statisticky významný (Obr. 1).

Ve studii ADVANCE CCB nebyla provedena podrobnější analýza podávaných blokátorů kalciových kanálů, a proto jsou velmi zajímavé výsledky studie PIANIST (20). V této studii byla hodnocena antihypertenzní účinnost konkrétní fixní trojkombinace perindopril/indapamid plus amlodipin u rizikových hypertoniků. Nemocní byli převedeni na léčbu kombinací s fixní dávkou perindoprilu 10 mg/indapamidu 2,5 mg při současném podávání amlodipinu (5,0 nebo 10 mg). Hodnoty systolického krevního tlaku při vstupu do studie, po 1 a 4 měsících léčby jsou znázorněny na Obr. 2a, b. Cílových hodnot krevního tlaku bylo dosaženo u 72 % nemocných; u 81 % dříve

léčených inhibitory ACE s hydrochlorothiazidem a u 91 % nemocných léčených sartanem s hydrochlorothiazidem. Významného poklesu systolického i diastolického TK bylo dosaženo u všech nemocných bez ohledu na tíži hypertenze (Obr. 3).

Téměř současně byly publikovány výsledky studie PAINT, která hodnotila účinnost fixní trojkombinační léčby perindopilem, amlodipinem a indapamidem u nemocných s nekontrolovanou hypertenzí po předchozí antihypertenzní léčbě (21). Po 4 měsících se hodnoty krevního tlaku snížily o $26,7 \pm 13,3 / 12,9 \pm 9,4$ mm Hg ($p < 0,001$). U 62 nemocných bylo provedeno ambulantní monitorování krevního tlaku. U těchto nemocných se významně snížily hodnoty 24hodinového systolického i diastolického krevního tlaku (Obr. 4). Zajímavým zjištěním bylo významné snížení systolického i diastolického TK při 24 hodinovém ambulantním monitorování také u nemocných, kteří byli dříve léčeni fixní dvojkombinací blokátoru RAAS a amlodipin, nebo hydrochlorothiazid (Obr. 5). Většina nemocných (74 resp. 80 %) dosáhla cílových hodnot ambulantního měření krevního tlaku ($< 130/80$ mm Hg).

Studie PIANIST a PAINT tak prokázaly účinnost fixní trojkombinace perindopril arginin/indapamid/amlodipin u velké populace hyperteniků (10819 pacientů) s vysokým a velmi vysokým rizikem, u nichž nebylo při předchozí léčbě dosaženo cílových hodnot krevního tlaku předchozí antihypertenzivní monoterapií nebo dvojkombinací, včetně fixních kombinací blokátoru RAAS a amlodipin nebo blokátoru RAAS a hydrochlorothiazid.

Rezistentní hypertenze a širší kombinační léčba

Pokud ani trojkombinací antihypertenziv zahrnující diuretikum nedosáhneme snížení TK pod $140/90$ mm Hg, hovoříme o rezistentní hypertenzi. Ta postihuje více než 20 % nemocných. Pro širší kombinační léčbu (4 a více antihypertenziv) nemáme dostatek dat z velkých studií, a tak se řídíme klinickou situací (komorbiditami, účinností a snášenlivostí léčby). Existuje představa, že v řadě případů rezistentní hypertenze se na špatné kontrole TK podílí retence sodíku a tekutin, a proto přidání dalšího diuretika by mohlo vést k účinnému snížení TK. Data z observačních i z kontrolovaných studií (např. studie ASCOT) svědčí pro to, že u těchto nemocných mohou dobře fungovat blokátory

Obr. 3. Změny klinického systolického a diastolického krevního tlaku před změnou léčby a po 4 měsících při léčbě trojkombinací perindopril/indapamid/amlodipin v průběhu studie PIANIST u nemocných s různým stupněm arteriální hypertenze

Obr. 4. Změny průměrného systolického a diastolického krevního tlaku během ambulantního monitorování před změnou léčby a při léčbě trojkombinací perindopril/amlodipin/indapamid s postupným uvolňováním ve studii PAINT

mineralokortikoidních receptorů, konkrétně spironolakton (11). Ve studii PATHWAY-2 snížil spironolakton přidáním k trojkombinační léčbě inhibitory ACE (lisinopril), blokátorem kalciových kanálů (amlodipin) a diuretikem (bendroflumethiazid) TK u nemocných s rezistentní hypertenzí více než

α -blokátor (doxazosin) nebo β -blokátor (bisoprolol); ale i tyto léky snížily TK významně více než placebo (22). Je však třeba mít na paměti výrazné nežádoucí účinky, které terapie spironolaktonem zvláště u polymorbidních nemocných s renální insuficiencí může přinést. Takoví nemocní nebyli

Obr. 5. Změny průměrného systolického a diastolického krevního tlaku během ambulantního monitorování před změnou léčby a při léčbě trojkombinací perindopril/amlodipin/indapamid s postupným uvolňováním ve studii PAINT u nemocných užívajících před vstupem do studie fixní dvojkombinaci s inhibítorem ACE nebo sartanem

do studie PATHWAY-2 zařazení. Rozhodně tedy nemůžeme léčbu dalšími léky snižujícími TK zavrhnout. Volbu léku, který použijeme nad rámec základní trojkombinace při léčbě rezistentní hypertenze, je nutné provést individuálně podle klinické situace, snášenlivosti a výskytu nežádoucích účinků. Současně se musíme vyvarovat určitých chyb a nedostatků, které se v běžné klinické praxi až ve 40% případů nemocných léčených pro

rezistentní hypertenzi stále vyskytují (především současné podávání dvou léků blokujících RAAS, tedy inhibitorů ACE a sartanů, stejně jako dvou bradykardizujících léků, tedy β -blokátorů a non-dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů, či opomenutí diuretika) (23). Také bychom neměli zapomenout na možnost sekundární etiologie hypertenze a zvážit proto vyšetření nemocného v některém z center pro léčbu hypertenze.

Závěr

Kombinační léčba hypertenze by podle současných doporučení měla vždy obsahovat blokátory RAAS a blokátor kalciových kanálů nebo/a diuretikum, a to nejlépe ve fixní kombinaci. Použití fixních kombinací totiž zlepšuje compliance nemocných k farmakologické léčbě, čímž zlepšuje kontrolu hypertenze, a může tak zlepšit i prognózu nemocných. Fixní trojkombinace perindopril arginin/indapamid/amlodipin je vhodná u všech nemocných s hypertenzí. Výhodou této fixní trojkombinace je kromě významného antihypertenzního účinku a velmi dobré snášenlivosti i rozsáhlé množství důkazů o příznivém ovlivnění prognózy jednotlivých komponent. U malého procenta nemocných, kteří přesto nedosahují cílových hodnot TK ani při trojkombinaci antihypertenziv, bychom se měli pokusit přidat další lék, kterým by podle výsledků posledních studií měl být spironolakton, α -blokátor nebo β -blokátor. Vždy bychom pak měli zvážit odeslání nemocného do některého z hypertenzních center k ověření compliance a vyloučení sekundárního původu hypertenze.

LITERATURA

- Cífková R, Skodova Z, Bruthans J, Holub J, Adamkova V, Jozifova M, Galovcova M, Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Petrzilkova Z, Lanska V. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. *Journal of hypertension*. 2010; 28: 2196–2203.
- Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *The American journal of medicine*. 2009; 122: 290–300.
- Corrao G, Nicotra F, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Merlino L, Fortino I, Cesana G, Mancina G. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension*. 2011; 58: 566–572.
- Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, Bima M, Pelouch R, Solar M. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertension Research*. 2011; 34: 87–90.
- Strauch B, Petrak O, Zelinka T, Rosa J, Somloova Z, Indra T, Chytil L, Maresova V, Kurcova I, Holaj R, Wichterle D, Widimsky J, Jr. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *Journal of hypertension*. 2013; 31: 2455–2461.
- Gupta AK, Arshad S and Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010; 55: 399–407.
- Filipovsky J, Widimsky J, Ceral J, Cífková R, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Seidlerová J, Souček M, Špinar J, Vítovec J, Widimský J. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitřní lékařství: orgán Československé

společnosti pro vnitřní lékařství, sekce Československé lékařské společnosti J E Purkyně. 2012; 58: 785–801.

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cífková R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Task Force M. 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). *Journal of hypertension*. 2013; 31: 1281–1357.
- Hess G, Hill J, Lau H, Dastani H, Chaudhari P. Medication Utilization Patterns and Hypertension-Related Expenditures among Patients Who Were Switched from Fixed-Dose To Free-Combination Antihypertensive Therapy. *P T*. 2008; 33: 652–666.
- Gradman AH, Parise H, Lefebvre P, Falvey H, Lafeuille MH, Duh MS. Initial Combination Therapy Reduces the Risk of Cardiovascular Events in Hypertensive Patients A Matched Cohort Study. *Hypertension*. 2013; 61: 309–318.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. 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.
- Poulter NR, Wedel H, Dahlof B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, Pocock S. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac

Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*. 2005; 366: 907–913.

- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2008; 359: 2417–2428.
- Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlof B, Pitt B, Jamerson K, Velazquez EJ, Staikos-Byrne L, Kelly RY, Shi V, Chiang YT, Weber MA, Investigators AT. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375: 1173–1181.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogenssen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. 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.
- Staessen JA, Thijs L, Fagard RH, Birkenhager WH, Arabidze G, Babeanu S, Gil-Extremiera B, Bulpitt CJ, Davidson C, de Leeuw PW, Efstratopoulos AD, Fletcher AE, Fogari R, Jaaskivi M, Kawecka-Jaszcz K, Nachev C, Petrie JC, Seux ML, Tuomilehto J, Webster J, Yodanis Y, Inv SHESET. Calcium channel blockade and cardiovascular prognosis in the European trial on isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 1998; 32: 410–416.
- Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, Abe K, Suzuki N, Eto T, Higaki J, Ito S, Kamiya A, Kikuchi K, Suzuki H, Tei C, Ohashi Y, Saruta T and Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial G. Prevention of cardiovascular events with cal-

cium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *Journal of hypertension*. 2011; 29: 1649–1659.

18. Rimoldi SF, Messerli FH, Chavez P, Stefanini GG and Scherrer U. Efficacy and safety of calcium channel blocker/diuretics combination therapy in hypertensive patients: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015; 17: 193–199.

19. Chalmers J, Arima H, Woodward M, Mancia G, Poulter N, Hiraoka Y, Zoungas S, Patel A, Williams B and Harrap S. Effects of Combination of Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Results From the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamcron Controlled Evaluation (ADVANCE) Trial. *Hypertension*. 2014; 63: 259–+.

20. Toth K and Investigators P. Antihypertensive Efficacy of Triple Combination Perindopril/Indapamide Plus Amlodipine in High-Risk Hypertensives: Results of the PIANIST Study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients) (vol 14, pg 137, 2014). *Am J Cardiovasc Drug*. 2014; 14: 239–239.

21. Pall D, Szanto I and Szabo Z. Triple Combination Therapy in Hypertension: The Antihypertensive Efficacy of Treatment with Perindopril, Amlodipine, and Indapamide SR. *Clin Drug Invest*. 2014; 34: 701–708.

22. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ and British Hypertension Society's PSG. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015.

23. Petrak O, Zelinka T, Strauch B, Rosa J, Somloova Z, Indra T, Turkova H, Holaj R and Widimsky J, Jr. Combination antihypertensive therapy in clinical practice. The analysis of 1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension. *Journal of human hypertension*. 2016; 30: 35–39.