

**2013 ESH/ESC Tedavi Kılavuzları Işığında Arteriyel Hipertansiyonun Farmakolojik Tedavi Stratejileri**

**Ali GÜREL**  
**Hüseyin ÇELİKER**  
**Bilge AYGEN**  
**Ayhan DOĞUKAN**

Fırat Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Nefroloji Bilim Dalı  
Elazığ, TÜRKİYE

Hipertansiyon kardiyovasküler, renal, oftalmik ve merkezi sinir sisteminde neden olduğu komplikasyonlar sonucunda yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan kronik bir hastalıktır. Hipertansiyonun önlenmesi ve tedavisinde tuz tüketiminin azaltılması, kilo verme, egzersiz, sigara ve alkol tüketiminin sınırlandırılması gibi yaşam şekli değişiklikleri yanında ilaçlar ile yapılan tedavi de önemli yer tutmaktadır. Bu derlemede, Avrupa Hipertansiyon Topluluğu'nun 2013'de yayınlamış olduğu kılavuz ışığında arteriyel hipertansiyonun farmakolojik tedavi stratejilerine değinilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertansiyon, kılavuz, ilaç tedavisi.

**Pharmacological Treatment Strategies of Arterial Hypertension in the Light of 2013 ESH / ESC Guidelines**

Hypertension is a chronic disorder with high morbidity and mortality rates because of its complications on cardiovascular, renal, ophtalmic and central nervous systems. Pharmacotherapy is important for prevention and treatment of hypertension besides lifestyle changes such as reduction of salt intake, weight loss, exercise and reduced consumption of cigarette and alcohol. In this article we aimed to state the pharmacological treatment strategies of arterial hypertension in the light of 2013 ESH/ESC guidelines.

**Key Words:** Hypertension, guideline, drug therapy.

**Giriş**

Hipertansiyonun önlenmesi ve tedavisinde tuz tüketiminin azaltılması, kilo verme, egzersiz, sigara ve alkol tüketiminin sınırlandırılması gibi yaşam şekli değişiklikleri yanında ilaçlar ile yapılan tedavi de önemli yer tutmaktadır. Güncel ESH/ESC kılavuzu, antihipertansif tedavinin başlangıç ve idamesinde diüretikler (tiyazidler, klortalidon ve indapamid), beta blokörler (BB), kalsiyum antagonistleri (KA), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ) ve anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB)'nin monoterapi veya çeşitli kombinasyonlar şeklinde kullanımının uygun olacağını bildirmektedir (1). Bu derleme ile önemi giderek artan bir sağlık sorunu olan ve tüm dünya da tanı ve tedavide hedeflerin oldukça gerisinde kalınan hipertansiyonun, güncel tedavi kılavuzları ışığında farmakolojik tedavi seçenekleri ve olası ilaç uygulamaları ve kombinasyonlarının özetlenerek okuyucuya aktarılması amaçlanmıştır.

**Arteriyel Hipertansiyon Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar:**

**Beta blokörler:** Güncel bir Cochrane meta-analizine göre beta blokörler (BB), bazı klinik sonuçlar açısından öteki ilaç gruplarına göre geride kalabilirler (2, 3). Özellikle total mortalite ve kardiyovasküler olaylar açısından kalsiyum antagonistlerinin, inme açısından KA ve Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAS) blokörlerinin gerisinde kalırken; koroner kalp hastalığı açısından ise kalsiyum antagonistleri, RAS blokörleri ve diüretiklerle eşit etkinlikte görünmektedir. Öte yandan geniş çaplı bir meta- analizde BB başlangıç tedavisinin koroner sonuçlar açısından öteki ana antihipertansif ilaç gruplarıyla eşit etkinlikte olduğu ve yeni miyokard enfarktı geçirmiş ve kalp yetmezliği olan olgularda kardiyovasküler olayları önlemede de yüksek etkinlikte olduğu ortaya konmuştur (4, 5). İnmeyi önlemede BB'lerin kısmen düşük etkinlikte olması santral sistolik kan basıncı (SKB) ve nabız basıncı (NB)'ni düşürmede daha az etkili olmalarına bağlanmıştır (4, 6, 7). Beta blokörler ayrıca diğer ilaçlara göre daha fazla yan etkilere sahiptirler ve sol ventrikül hipertrofisi (SVH), karotis intima medya kalınlığı, aort sertleşmesi ve küçük arter remodelingi gibi organ hasarlarını önleme ya da geriletmede RAS blokörleri ve KA'lerinden daha az etkili gibi görünmektedirler (8,9). Beta blokörler kilo alımına yatkınlık oluşturma yanında, duyarlı bireylerde özellikle de diüretiklerle birlikte kullanıldıklarında yeni diyabet gelişimini kolaylaştırmaktadırlar (10, 11).

**Geliş Tarihi :** 26.09.2013  
**Kabul Tarihi :** 19.12.2013

**Yazışma Adresi**  
**Correspondence**

**Ali GÜREL**  
Fırat Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Nefroloji Bilim Dalı  
Elazığ-TÜRKİYE

**draliguel@gmail.com**

**Yeni nesil beta blokörler:** Son yıllarda kullanımı gittikçe artan ve vazodilatör özellik taşıyan seliprolol, karvedilol ve nebivolol gibi BB'ler geleneksel BB'lerin bazı kısıtlamalarını göstermemekte ve örneğin santral NB'nı ve aort sertleşmesini atenolol ve metoprololden daha fazla azaltmakta ve yine insülin duyarlılığını da metoprololden daha az etkilemektedirler (12-16). Nebivololün monoterapi ya da hidroklorotiyazid ile kombinasyonunun glukoz toleransını plaseboya göre kötüleştirmediği gösterilmiştir (17). Karvedilol ve nebivolol arteriyel hipertansiyon dışında kalp yetmezliği hastalarında da randomize kontrollü çalışmalarda test edilmiş (18) ve KOAH'lı olgularda alevlenmeleri artırmadığı hatta azalttığı ve mortaliteyi de azalttığı bildirilmiştir (19). Üçüncü kuşak beta blokörler olarak değerlendirilen ve etkileri kardiyovasküler alana oldukça özgül olan bu grup beta blokörler tedavideki etkinlikleri ve tolere deilebilir makul yan etki profilleriyle gitgide daha çok tercih edilir olmuşlardır.

**Diüretikler:** ACCOMPLISH çalışmasında tiyazid diüretiklerinin bir ADEİ ile kombinasyonunun kardiyovasküler (KV) olayları azaltmada aynı ADEİ molekülünün bir KA ile kombinasyonuna göre daha az etkili olduğu bildirilmiş (20) ise de başka hiçbir RKÇ'da KA'lerinin diüretiklere anlamlı üstünlüğü gösterilmemiştir. Klortalidon ve indapamid gibi diüretiklerin, hidroklorotiyazid gibi klasik tiyazid grubu diüretiklere tercih edilmesi gerektiği de tartışılmaktadır (21). Hidroklorotiyazidin öteki ajanlara göre ambulatuvar KB'nı daha az düşürücü etkisi olduğu ya da klinik kötü sonuçları klortalidondan daha az düşürdüğü iddiaları sınırlı sayıdaki RKÇ olmayan ve diüretiklerin başa baş karşılaştırılmadığı çalışmalara dayanmaktadır (22, 23). MRFIT çalışmasında klortalidon ve hidroklorotiyazid randomize olmayan şekilde karşılaştırılmış ve klortalidon hidroklorotiyazidten daha yüksek dozda kullanılmıştır (24). Özel bir diüretik ajanın öne çıktığı bir öneri mevcut değildir.

Spironolakton kalp yetmezliğinde yararlı olup (25), hipertansiyon (HT)'da RKÇ'larla test edilmemiş olmakla birlikte üçüncü ya da dördüncü sıra tedavi seçeneği olarak ya da primer aldosteronizm olgularının tedavisinde kullanılabilir. Eplerenonun da kalp yetmezliğinde koruyucu etkisi gösterilmiş olup, spironolaktona alternatif olarak kullanılabilir (26).

**Kalsiyum antagonistleri:** Kalsiyum antagonistleri, koroner olaylarda göreceli artışa neden olabileceği kuşkusundan kurtulmuştur. Bazı meta- analizler KA'lerinin inmeyi önlemede hafifçe artmış etkinliği olduğunu öne sürse de (4, 5, 27), bu durumun beyin dolaşımı üzerine özel koruyucu etkilerine mi yoksa yalnızca kan basıncını kontrol altına alıcı etkilerine mi bağlı olduğu net değildir (9). Bu konudaki en geniş çaplı meta- analizde yeni başlangıçlı kalp yetmezliğini önlemede KA'lerinin plaseboya göre %20 daha etkili ancak diüretikler, BB'ler ve ADEİ'lerinden ise %20 daha az etkili olduğu gösterilmiştir (4). Öte yandan iyi

planlanmış ve ajanların eş zamanlı kullanılabilirdiği çalışmalarda KA'lerinin kalp yetmezliğini önlemede öteki ajanlardan geride olmadığı sonucuna varılmıştır (28-31). Çeşitli kontrollü çalışmalarda yine karotis ateroskleroz sürecinin ve SVH'nin azaltılmasında KA'lerinin BB'lerden çok daha etkili olduğu gösterilmiştir (32).

**ADEİ ve ARB İlaçlar:** Bazı meta-analizlerde ADEİ'lerinin inmeyi önlemede öteki ilaç gruplarından geride kaldığı (4, 33, 27) ve miyokard enfarktüsü (MI) ve tüm nedenli ölümler açısından da ARB'lerin ADEİ'lerinin gerisinde kaldığı (34, 35) yönünde sonuçlar mevcuttur. Bu hipotezler, ADEİ ramipril ve ARB telmisartan tedavisi altındayken klinik sonuçların direkt olarak karşılaştırıldığı ONTARGET çalışması tarafından sarsılmıştır. ONTARGET çalışmasının sonuçları ana kardiyak sonuçları, inme ve tüm nedenli ölümler açısından telmisartanın ramiprilden istatistiksel olarak geride olmadığını ortaya koymuştur. Telmisartanın peroksizom proliferatör-aktive reseptör aktivitesi nedeniyle diyabet gelişimini önlemede daha etkin olduğu yönündeki görüş de ONTARGET ile yıkılmış ve bu açıdan ramipril ve telmisartan arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (36).

Şimdilerde ARB'ler ile kanser gelişimi arasında ilişki olabileceği yönünde hipotezler mevcuttur (37). Oysa bu konudaki geniş çaplı bir meta- analiz sonucunda, gruptaki ana ajanlar incelenmiş ve artmış kanser insidansı yönünden kanıt bulunamamıştır (38). ADEİ ve ARB'lerin en önemli özellikleri proteinüriyi azaltmaları ve kronik kalp yetmezliğinde klinik sonuçları olumlu yönde etkilemeleridir.

**Renin inhibitörleri:** Renin molekülünün direkt inhibitörü olan aliskiren monoterapiye sistolik ve diyastolik kan basıncı (SKB, DKB)'nı düşürür (39); tiyazidler, öteki RAS blokörleri ya da KA'leri ile kombine kullanımında ciddi antihipertansif etki gösterir (40,41) ve bu kombinasyonlarda uzun süreli kullanımında ise idrarda protein atılımı gibi organ hasarı (42) ve B-tipi natriüretik peptid gibi kalp yetmezliğinin prognostik biyobelirteçleri üzerinde olumlu etkiler (43) gösterir. RAS blokörü olarak aliskirenin diyabetik hasta popülasyonuna uygulandığı ALTITUDE çalışması, görülen yüksek yan etki insidansı, renal komplikasyonlar (son dönem böbrek yetmezliği ve renal ölüm), hiperkalemi ve hipotansiyon nedeniyle sonlandırılmıştır (44). Kalp yetmezliğinde standart tedaviye aliskiren eklenmesinin mortalite ve hospitalizasyon üzerine ilave olumlu etkisi gösterilememiştir (45).

**Diğer antihipertansif ajanlar:** Santral etkili ajanlar ve alfa reseptör blokörleri de etkin antihipertansiflerdir. ASCOT çalışmasında bir alfa blokör olan doksazosin üçüncü sıra tedavi olarak etkin biçimde kullanılmıştır (46).

Antihipertansif ilaçların mutlak ve olası kontrendikasyonları tablo 1'de özetlenmiştir (1).

**Tablo 1.** Antihipertansif ilaçların mutlak ve olası kontrendikasyonları

İlaç	Mutlak Kontrendikasyon	Olası Kontrendikasyon
Tiyazid diüretikler	Gut	Metabolik sendrom Glukoz intoleransı Gebelik Hiperkalsemi Hipokalemi
Beta blokörler	Astım 2-3. derece A-V blok	Metabolik sendrom Glukoz intoleransı Atletler ve fiziksel olarak aktif kişiler KOA (vazodilatör BB'ler hariç)
Dihidropiridin kalsiyum antagonistleri	---	Taşiaritmi Kalp yetmezliği
Dihidropiridin olmayan kalsiyum antagonistleri (verapamil, diltiazem)	2-3. derece, trifasiküler A-V blok Ciddi sol ventrikül disfonksiyonu Kalp yetmezliği	
ADEİ	Gebelik Anjiyörotik ödem Hiperkalemi Bilateral renal arter stenozu	Gebelik potansiyeli olan kadınlar
ARB	Gebelik Hiperkalemi Bilateral renal arter stenozu	Gebelik potansiyeli olan kadınlar
Mineralokortikoid reseptör antagonistleri	Akut veya ciddi böbrek yetmezliği (GFR<30 ml/dk) Hiperkalemi	---

**Antihipertansif ajanlar ve ziyaretler arası kan basıncı değişkenliği:** Son zamanlarda dikkatler yüksek riskli hastalarda antihipertansif tedavi altındayken inme başta olmak üzere KV olay insidansı ile ziyaretler arası bireysel kan basıncı değişkenlikleri üzerine odaklanmıştır (47). Koroner hipertansif olgularda ziyaretler arası kan basıncı kontrolü, ortalama kan basıncından bağımsız olarak daha az KV mortalite ve morbiditeye eşlik eder (48). Oysa hafif hipertansif ve düşük KV riskli hastaları kapsayan ELSA çalışması, ziyaretler arası KB değişkenliklerinden çok, tedavi sırasındaki ortalama kan basıncının karotis aterosklerozunun ilerlemesini ve KV olay insidansını öngördüğünü ortaya koymuştur (49). ASCOT çalışmasının bir analizinde BB ve diüretik kombinasyonuna göre, KA ve ADEİ kombinasyonları ile daha az ziyaretler arası kan basıncı değişkenliği görülmüştür (50). Ayrıca bir meta- analiz sonuçlarına göre ziyaretler arası KB değişkenliklerinin BB tedavisi altındaki olgularda öteki ilaç grupları ile tedavi edilenlerden daha belirgin olduğu görülmüştür (51,52).

#### MONOTERAPİ VE KOMBİNASYON TEDAVİSİ

**İki yaklaşımın artı ve eksileri;** 2007 ESC/ESH kılavuzu hangi ilaç kullanılırsa kullanılsın, monoterapiyle yalnızca sınırlı sayıda hastada etkin KB kontrolü sağlanabildiği ve hastaların çoğunun KB kontrolüne ulaşılması için en az iki ilaç kombinasyonu gerektiğinin altını çizmiştir (53). Tedaviye monoterapiyle başlamanın avantajı, tek bir ajanın kullanılması ve böylelikle etkinlik ve yan etkileri bu ajana bağlayabilme olanağıdır. Bir meta- analizde herhangi iki gruptan iki ilacın kombinasyonu ile, tek ajanın dozunun artırılmasına göre

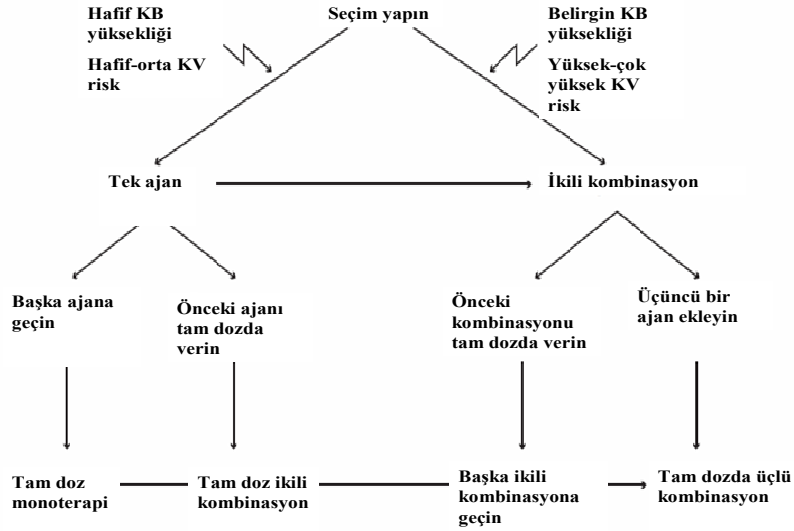
daha fazla KB düşüşü sağlandığı gösterilmiştir (54). Tedaviye kombine ilaçlarla başlamanın avantajları; olguların çoğunda çabuk yanıt alınması, yüksek KB değerleri olan hastalarda hedef KB'na ulaşma olasılığının artması ve tedavi değişimi olasılığının az olması nedeniyle tedaviye uyum ve motivasyonda azalma olasılığının düşük olmasıdır. Güncel bir çalışmanın sonuçları kombinasyon tedavisi alan hastaların tedaviyi, monoterapi alan hastalardan daha az oranda bıraktığını ortaya koymuştur (55).

2007 ESH/ESC kılavuzlarında önerildiği gibi yüksek riskli veya belirgin yüksek bazal KB değerleri olan olgularda tedaviye kombine ilaçlarla başlanması 2013 kılavuzunda da önerilmektedir. Hedef KB'na ulaşmak için monoterapi ve kombinasyon stratejileri Şekil 1'de özetlenmiştir (1).

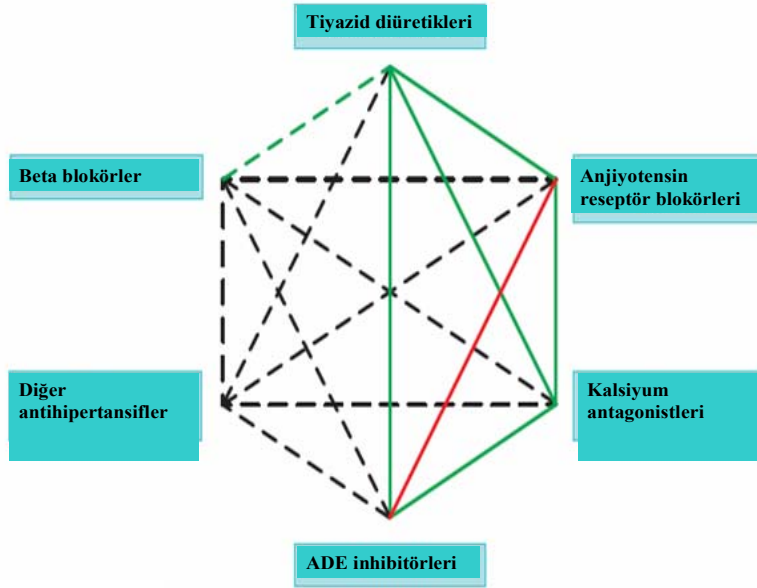
**Tercih edilen ilaç kombinasyonları;** Antihipertansif tedavilerle ilgili RKÇ'lardan; ADVANCE çalışmasında ADEİ ve diüretik kombinasyonu plasebo ile (56), FEVER çalışmasında KA ve diüretik kombinasyonu yalnızca diüretik ile (28) ve ACCOMPLISH çalışmasında ise aynı ADEİ ya bir KA veya bir diüretik ile kombine edilerek (20) karşılaştırılmıştır. Bu konuda yapılmış olan 2 RKÇ'da hastalar ya ARB+diüretik veya KA+ADEİ kombinasyonları almış ve her iki kombinasyonun da KV olayları azaltma açısından BB+diüretik kombinasyonundan üstün olduğu sonucuna varılmıştır (31, 57). Beta blöör+diüretik kombinasyonları birçok çalışmada öteki kombinasyonlar kadar etkili bulunsa da, hassas bireylerde öteki kombinasyonlara kıyasla yeni diyabet gelişimine daha fazla neden olduğu görülmüştür

(58). İkili kombinasyon tedavilerinin karşılaştırdığı ACCOMPLISH çalışmasında ADEI+KA kombinasyonunun ADEI+diüretik kombinasyonuna anlamlı üstünlüğü görülmüştür (20). Çalışma sonuçlarına dayanılarak önerilemeyecek tek kombinasyon son

dönem böbrek yetmezliği (SDBY) vakalarında anlamlı artış gözlenmesi nedeniyle iki farklı RAS blokörünün birlikte kullanımıdır (36, 44, 59). Antihipertansif ilaç sınıflarının olası kombinasyonları Şekil 2'de özetlenmiştir (1).



Şekil 1. Hedef KB'na ulaşmak için monoterapi ve kombinasyon stratejileri



Şekil 2. Antihipertansif ilaç sınıflarının olası kombinasyonları:

1-Yeşil sürekli çizgiler tercih edilen kombinasyonları, yeşil kesik çizgiler yararlı kombinasyonları, siyah kesik çizgiler olası kombinasyonları, kırmızı sürekli çizgi önerilmeyen kombinasyonları göstermektedir.

2-Normal koşullarda BB'ler ile KA'lerinden yalnızca dihidropiridin grubu kombine edilmelidir.

**Sabit doz mu, tekil ilaç kombinasyonları mı?** 2013 ESH/ESC kılavuzunda tek tablette sabit doz kombinasyonlar, kullanılan hap sayısını azaltarak tedavi uyumunu ve böylelikle KB kontrol oranını artırmaları nedeniyle önerilmektedir (60, 61). Aynı kombinasyonun farklı doz seçenekleri ve üçlü sabit doz ilaçlar (genellikle RAS blokörü+KA+diüretik) giderek artan şekilde

bulunmaktadır. Hipertansif olgularda dislipidemi ve yüksek KV risk varlığının seyrek olmaması gerçeği uyarınca piyasada sabit doz antihipertansif kombinasyonlarına ek olarak aynı hap içinde statin ya da düşük doz aspirin içeren ilaç formları da mevcuttur (62, 63). Özel koşullarda tercih edilen antihipertansifler Tablo 2'de özetlenmiştir (1).

**Tablo 2.** Özel koşullarda tercih edilen antihipertansifler

Koşul	İlaç
<b>Aseptomatik organ hasarı</b>	
Sol ventrikül hipertrofisi	ADEİ, KA, ARB
Aseptomatik ateroskleroz	KB ,ADEİ
Mikroalbuminüri	ADEİ, ARB
Böbrek disfonksiyonu	ADEİ, ARB
<b>Klinik KV olay</b>	
Geçirilmiş inme	KB'nı etkin olarak düşüren herhangi bir ilaç
Geçirilmiş miyokard enfarktüsü	BB, ADEİ, ARB
Anjina pectoris	BB, KA
Kalp yetmezliği	Diüretik, ADEİ, ARB, mineralokortikoid reseptör antagonistleri
Aort anevrizması	BB
Atriyal fibrilasyon (koruma amaçlı)	ARB, ADEİ, BB veya mineralokortikoid reseptör antagonistleri
Atriyal fibrilasyon (ventrikül hızının kontrolü için)	BB, Dihidropiridin olmayan KA
Son dönem böbrek hastalığı/proteinüri	ADEİ, ARB
Periferik arter hastalığı	ADEİ, KA
<b>Diğer</b>	
İzole sistolik hipertansiyon (yaşlı)	Diüretik, KA
Metabolik sendrom	ADEİ, ARB, KA
Diyabetes mellitus	ADEİ, ARB
Gebelik	Metildopa, BB, KA
Zenciler	Diüretik, KA

### **Kalp Yemezliği olan İleri Yaş Olgularında RAS Blokörleri Kullanımı**

ELITE I alısmasında ACEİ kaptopril ve ARB losartan, KKY olan ileri yaş popülasyonda karşılaştırılmış ve ACEİ'lerini yan etkileri nedeniyle tolere edemeyen olgularda ARB'lerinin uygun ilaç seçeneği olabileceği belirtilmiştir(64).Yine ELITE II çalışmasında ileri yaş ve kalp yetmezliği olan olgularda ACEİ ve ARB'lerin birbirlerine belirgin üstünlükleri olmadığı ve ARB'lerin de bu popülasyonda ACEİ'leri gibi tedavi seçeneği olarak öne çıktığı bildirilmektedir (65).

En güncel uluslararası kılavuzlar ışığında Türkçe olarak özetleme çabası içinde olduğumuz yazımızda antihipertansif ilaç gruplarının öne çıkan endikasyon, yan etki ve uygun monoterapi ya da kombinasyon tedavilerini aktarmaya çalıştık. Birinci basamaktan ileri araştırma merkezlerine varıncaya kadar tanı, tedavi ve takibi yapılan hipertansiyon olgularında tüm dünya ile paralel şekilde uygun tanı ve tedavi hedeflerine varılması gerektiği inancında olup, bu alanda çok daha detaylı Türkçe çalışmaların sunulması gerektiği düşüncesindeyiz.

### **Kaynaklar**

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2013; 31: 1281-1357.
- Wiyonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbenin A, Opie LH. 'Cochrane Database Syst Rev':CD 002003. 14.11.2012.
- Bradley HA, Wiyonge CS, Volmink VA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first line therapy for hypertension. Journal of Hypertension 2006; 24: 2131-2141.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular

- disease:meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410–1419.
  6. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213–1225.
  7. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: The EXPLOR study. *Hypertension* 2010; 55: 1314–1322.
  8. Silvestri A, Galeta P, Cerquetani E, et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side-effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003; 24:1928–1932.
  9. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Re appraisal of European guidelines on hypertension management: A European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–2158.
  10. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kruz I, Luft FC. Hypothesis:Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250–254.
  11. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–207.
  12. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000; 101: 2601–2606.
  13. Dhakam Z, Yasmin, McEnery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26: 351–356.
  14. Kampus P, Serg M, Kals J et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011; 57: 1122–1128.
  15. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–2236.
  16. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24: 591–596.
  17. Stears AJ, Woods SH, Watts MM, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2012; 59: 934–942.
  18. Mc Murray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847.
  19. Rutten FH, Zuithoff NP, Halk F, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010; 170: 880–887.
  20. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428.
  21. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>.
  22. Messerli FH, Makani H, Benjo A, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A meta-analysed of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 590–600.
  23. Roush GC, Halford TR, Guddati AK. Chlortalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: Systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012; 59: 1110–1117.
  24. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlortalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011; 57: 689–694.
  25. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717.
  26. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
  27. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. *Hypertension* 2005; 46: 386–392.
  28. Liu L, Zhang Y, Liu G, et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23: 2157–2172.
  29. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–2225.
  30. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849–857.
  31. Dalhof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. atenolol adding bendro- flumethiazide 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.
32. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106: 2422–2427.
  33. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: Results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–1535.
  34. Strauss MH, Hall AS. Do angiotensin receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? Angiotensin Receptor Blockers May increase risk of Myocardial Infarction: Unraveling the ARB-MI Paradox. *Circulation* 2006;114: 838–854.
  35. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33: 2088–2097.
  36. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553.
  37. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Oncology* 2010;11:627–636.
  38. ARB Trialists collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens* 2011; 29: 623–635.
  39. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012–1018.
  40. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, et al. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007; 49: 276–284.
  41. Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, Hollanders G, Zhao Y, Liao W. Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 951–959.
  42. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–2446.
  43. Seed A, Gardner R, McMurray J, et al. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor aliskiren in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 1120–1127.
  44. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204–2213.
  45. Gheorghide M, Böhm M, Greene SJ, et al. Effect of Aliskiren on Postdischarge Mortality and Heart Failure Readmissions Among Patients Hospitalized for Heart Failure. The ASTRONAUT Randomized Trial. *JAMA* 2013; 309: 1125–1135.
  46. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H. ASCOT Investigators. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *J Hypertens* 2009; 27: 947–954.
  47. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.
  48. Mancia G, Messerli F, Bakris G, et al. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2007; 50: 299–305.
  49. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Circulation* 2012; 126: 569–578.
  50. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurology* 2010; 9: 469–480.
  51. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive drug class on inter-individual variation in blood pressure and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 906–915.
  52. Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on inter-individual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke* 2011; 42: 2860–2865.
  53. Mancia G, DeBacker G, Dominiczak A, et al. 2007 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* 2007; 25: 1105–1187.
  54. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy vs monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
  55. Corrao G, Parodi A, Zamboni A, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010; 28:1584–1590.
  56. Advance Collaborative Group. 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.
  57. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. 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.
  58. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3–10.

59. Ontarget Investigators. Telmisartan, ramipril or both inpatients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.
60. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: A meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.
61. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296–1310.
62. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: New insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13: 3–10.
63. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, et al. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001; 37: 1256–1261.
64. Aronow WS. The ELITE Study. What are its implications for the drug treatment of heart failure? Evaluation of Losartan in the Elderly Study. *Drugs Aging*. 1998; 12: 423-428.
65. Konstam MA, Neaton JD, Poole-Wilson PA, et al. Comparison of losartan and captopril on heart failure-related outcomes and symptoms from the losartan heart failure survival study (ELITE II). *Am Heart J* 2005; 150: 123-131.