

Leki złożone w świetle nowych wytycznych ESC/ESH 2018

Single-pill combinations in new ESC/ESH 2018 guidelines

Anna Szyndler

Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze jest chorobą o niskiej skuteczności leczenia w populacji. Jedną z przyczyn pozostaje niedostateczne przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów. W licznych pracach służących ocenie skuteczności metod poprawy współpracy z pacjentami na pierwszy plan wysuwa się konieczność upraszczania schematów terapeutycznych, ze szczególnym uwzględnieniem łączonych leków wieloskładnikowych jako podstawy terapii. Naprzeciw tym wynikom wychodzą autorzy najnowszych wytycznych ESC/ESH 2018 dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego. Według opublikowanych wytycznych u znakomitej większości pacjentów terapię powinno się rozpoczynać i kontynuować za pomocą złożonych leków wieloskładnikowych. Takie postępowanie znacznie upraszcza schemat terapeutyczny, a dzięki istnieniu preparatów złożonych o szerokim zakresie dawek pozwala rozpocząć, a następnie skutecznie kontynuować terapię jedną tabletką, nawet trójskładnikową. Zalecanym w wytycznych ESC/ESH połączeniem w lekach złożonych jest inhibitor układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) z antagonistą wapnia lub lek blokujący układ RAA z diuretykiem, zalecanym schematem trójlekowym na-

tomiast inhibitor układu RAA/antagonista wapnia/diuretyk. Połączenie inhibitor układu RAA z antagonistami wapnia ma prócz wysokiej skuteczności hipotensyjnej dodatkową zaletę w postaci zmniejszania częstości występowania obrzęków kończyn dolnych, zdarzających się u chorych przyjmujących antagonistów wapnia w monoterapii. Do połączeń wielolekowych umożliwiających stosowanie jednej tabletki w szerokiej grupie pacjentów należy połączenie walsartanu z amlodypiną i hydrochlorotiazylem. Walsartan jest najczęściej stosowanym w Polsce sartanem; charakteryzuje się profilem działań niepożądanych bliskim placebo oraz dużą skutecznością hipotensyjną. Amlodypina jest najdłużej działającym antagonistą wapnia o udowodnionej w dużych badaniach klinicznych skuteczności. Dołączenie do tej kombinacji hydrochlorotiazylu, w jednej tabletkie, umożliwia wypełnienie zaleceń ESC/ESH 2018 dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego bez konieczności zmiany schematu terapeutycznego oraz pozostanie przy jednotabletkowej terapii nadciśnienia.

Choroby Serca i Naczyń 2018, 15 (3), 127–132

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, przestrzeganie zaleceń, terapia złożona

Adres do korespondencji:
dr n. med. Anna Szyndler
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7c, 80–952 Gdańsk
e-mail: anna@gumed.edu.pl

ABSTRACT

The efficacy of hypertension treatment in population is very poor. One of the reasons for that is poor patients' adherence/compliance to drugs prescribed. In studies assessing the effects of different strategies to improve patients' compliance, one of the most successful was drug scheme simplification as well as more common use of single-pill combination (SPC) treatment — limiting the number of prescribed/taken tablets. In agreement with those findings, the new ESC/ESH 2018 guidelines on hypertension management recommended starting and continuing hypotensive treatment with two drugs in SPC. Such scheme simplifies the everyday drug regime, and thanks to the wide dose ranges in SPC drugs allows to start, up-titrate or even add the third drug into a scheme without changing the one pill habit. The recommended drug's combination is renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system blocker plus calcium channel blocker (CCB),

or RAA system blocker plus diuretic. The three drug scheme combines all three groups in one pill. Use of RAS antagonist with CCB has, except very potent blood pressure lowering effect, another advantage of minimizing the CCB's side effect — oedema. The combination of valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in one pill — the most prescribed sartin in our region, long acting, well tolerated and efficient CCB (amlodipine) with hydrochlorothiazide fulfils the ESC/ESH 2018 recommendation for hypertension management with single pill combination. This SPC presents high efficacy, low side effect ratio and what is the most important stays in agreement with ESC/ESH guidelines to limit patient's pill burden and continue with one therapeutic scheme, without compromising efficacy.

Choroby Serca i Naczyń 2018, 15 (3), 127–132

Key words: *hypertension, patient compliance, combination therapy*

WPROWADZENIE

Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego (AH, *arterial hypertension*) w obecnych czasach wydaje się niezbyt wymagającym wyzwaniem — istnieją skuteczne leki obniżające zarówno wartości ciśnienia, jak również zmniejszające ryzyko występowania powikłań, znane są metody postępowania nefarmakologicznego, dostępne są wiarygodne źródła wiedzy oraz wsparcie technologiczne do jej rozpowszechniania. Dlaczego więc nadal skuteczność leczenia jest wysoce niezadowalająca?

Od dziesięcioleci choroby układu krążenia pozostają najczęstszą przyczyną zgonów na świecie, a AH jest najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka tychże [1]. W 2015 roku AH przyczyniło się do blisko 10 mln zgonów na świecie. Co więcej, niezależnie od postępu medycyny w ostatnich 30 latach liczba lat niepełnosprawności spowodowanych

AH wzrosła o 40% od 1990 roku [2]. Nadciśnienie jest nie tylko najczęstszą patologią układu krążenia (choruje na nie około 30–40% dorosłej populacji), ale i chorobą o bardzo małej skuteczności leczenia. W Polsce skutecznie leczonych jest około 1/3 dorosłej populacji [3]. Między innymi z tego powodu Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) i Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) publikują wytyczne, których celem jest propagowanie skutecznych, sprawdzonych, bezpiecznych i praktycznych wskazówek dotyczących postępowania w AH, a w konsekwencji — poprawa skuteczności leczenia nadciśnienia.

Gdzie można upatrywać głównych przyczyn niskiej skuteczności terapii AH? W piśmiennictwie w głównej mierze wymienia się nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjen-

tów, skomplikowane schematy terapeutyczne, brak wiedzy pacjentów na temat choroby, jej konsekwencji i sposobów leczenia oraz inercję terapeutyczną lekarzy wynikającą z braku czasu, nieznanomości zaakceptowanych celów terapeutycznych czy po prostu z zaniedbania [4, 5].

W licznych pracach oceniających interwencje mające na celu zwiększenie skuteczności leczenia AH poprzez poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich, największą skutecznością charakteryzuje się uproszczenie schematu terapeutycznego, szczególnie przez zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek [6–8].

W ŚWIETLE NOWYCH ZALECEŃ

W najnowszych opublikowanych przez ESC/ESH w 2018 roku wytycznych postępowania w AH odnotowano kilka istotnych zmian wymuszających zmianę schematów postępowania w określonych grupach

chorych [9]. Najważniejsze zmiany dotyczą rozpoczęcia terapii u osób w pierwszym stopniu AH oraz osób starszych. Eksperti w jednym z nowych punktów wytycznych wyraźnie zaznaczają konieczność poprawy skuteczności leczenia AH oraz kładą nacisk na konieczność identyfikacji pacjentów nieprzestrzegających zaleceń wśród tych, którzy nie uzyskują zakładanych celów terapeutycznych.

W zaleceniach z 2018 roku eksperci na podstawie badań klinicznych oraz metaanaliz opublikowanych od ostatnich wytycznych zaproponowali zmodyfikowany schemat postępowania wśród osób z AH pierwszego stopnia i niskim do umiarkowanego ryzykiem sercowo-naczyniowym. Obecnie po 3–6-miesięcznym okresie próby leczenia niefarmakologicznego i przy braku kontroli ciśnienia tętniczego zaleca się włączenie leczenia farmakologicznego. U osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w pierwszym stopniu nadciśnienia farmakoterapię należy rozpocząć równoległe z postępowaniem niefarmakologicznym. Zmienione zostały też wytyczne postępowania u osób po 65. roku życia, u których leczenie AH należy rozpoczynać już przy wartościach skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) 140–149 mm Hg, pod warunkiem ich do-

brej tolerancji. Wielokrotnie w wytycznych podkreśla się konieczność oceny funkcjonalnej osoby starszej oraz brania pod uwagę wieku „biologicznego” pacjentów. Należy również podkreślić brak zgody na zaniechanie leczenia u osób powyżej 80. roku życia tolerujących prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego. Zwrócono także uwagę na korzyści płynące z terapii hipotensyjnej w przypadku osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym obciążonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie wynikającym z współwystępowania choroby wieńcowej.

W wytycznych, zmianie zaleceń rozpoczęcia terapii hipotensyjnej towarzyszy również obniżenie celów terapeutycznych w poszczególnych grupach chorych do wartości przeciętnie poniżej 130–139/70–79 mm Hg (tab. 1). Tak zwiększone wymagania wobec lekarzy prowadzących mają ułatwić zaproponowane przez ekspertów nowe strategie rozpoczęcia i intensyfikacji leczenia hipotensyjnego.

Wielokrotnie w wytycznych podkreśla się konieczność szybkiego osiągnięcia skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego we wszystkich grupach chorych, co jest możliwe do osiągnięcia przez zastosowanie leków złożonych przy rozpoczęciu terapii.

W nowym schemacie postępowania zaleca się rozpoczęcie leczenia od leku złożonego dwuskładnikowego — sugerowane połączenia to antagonistą receptora dla angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blocker*) lub inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) z diuretykiem, najlepiej tiazydowym/tiazydopochodnym lub antagonistą wapnia. Argumenty przemawiające za takimi zaleceniami znaleźć można między innymi w pracach Walda i wsp. [10] oraz Thomopoulosa i wsp. [11]. Początkowe niewielkie dawki w terapii złożonej zwykle są bardziej skuteczne niż maksymalne dawki monoterapii, przy rzadszym występowaniu działań niepożądanych [12]. Zwiększanie dawek leków w monoterapii rzadko prowadzi do proporcjonalnego obniżenia ciśnienia tętniczego, a znacznie zwiększa ryzyko występowania działań niepożądanych. Należy pamiętać o tym, że zmiana jednego leku w monoterapii na kolejny jest frustrująca zarówno dla pacjenta, jak i lekarza, poza tym jest czasochłonna i bardzo często nieskuteczna.

Równie ważne jest tempo osiągnięcia celów terapeutycznych, które jest istotnie lepsze w przypadku rozpoczęcia leczenia od terapii złożonej w jednej tabletkie.

Tabela 1. Cele terapeutyczne leczenia nadciśnienia tętniczego w różnych grupach chorych (na podstawie [9])

Grupa wiekowa	Wartości docelowe ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim				
	Nadciśnienie tętnicze	+ cukrzyca	+ przewlekła choroba nerek	+ choroba wieńcowa	+ udar/TIA
18.–65. rż.	Cel 130/70–79 niżej, jeśli tolerowane Nie < 120 mm Hg SBP	Cel 130/70–79 niżej, jeśli tolerowane Nie < 120 mm Hg SBP	Cel < 140 do 130/70–79, jeśli tolerowane	Cel 130/70–79 niżej, jeśli tolerowane Nie < 120 mm Hg SBP	Cel 130/70–79 niżej, jeśli tolerowane Nie < 120 mm Hg SBP
65–79 rż.	Cel 130–139/70–79, jeśli tolerowane	Cel 130–139/70–79, jeśli tolerowane	Cel 130–139/70–79, jeśli tolerowane	Cel 130–139/70–79, jeśli tolerowane	Cel 130–139/70–79, jeśli tolerowane
≥ 80. rż.	Cel 130–139/70–79, jeśli tolerowane	Cel 130–139/70–79, jeśli tolerowane	Cel 130–139/70–79, jeśli tolerowane	Cel 130–139/70–79, jeśli tolerowane	Cel 130–139/70–79, jeśli tolerowane

TIA (*transient ischaemic attack*) — przemijający napad niedokrwienny; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze

Większość pacjentów z AH do osiągnięcia celów terapeutycznych wymaga stosowania 2–3 leków [13]. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych stwierdzono, że skuteczną kontrolę ciśnienia przy zastosowaniu 3 leków osiąga około 80% chorych. Powinno być to wskazówką dla lekarzy prowadzących, by odważniej stosowali terapię złożoną w maksymalnych dawkach, a w razie braku sukcesów terapeutycznych, by szukali innych potencjalnych przyczyn oporności AH.

LEKI ZŁOŻONE

W wytycznych ESC/ESH wielokrotnie powtarza się informacja o konieczności stosowania terapii złożonej najlepiej w postaci połączeń jednotabletkowych (SPC, *single-pill combination*) u większości pacjentów. Celem zastosowania dwóch leków w postaci jednej tabletki jest zwiększenie skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego poprzez poprawę zarówno stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich (*adherence*), jak i wytrwałości w ich przestrzeganiu (*persistence*). W dotychczas przeprowadzonych badaniach, w których porównywano stosowanie między innymi sartanów z antagonistami wapnia w formie terapii złożonej z wielu tabletek z formami SPC tych samych substancji czynnych, wykazano znaczną poprawę stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich [14], jak również ograniczenie pobytów na oddziałach ratunkowych i liczby hospitalizacji [15], a także liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz poważnych incydentów sercowo-naczyniowych [16]. W przeprowadzonych badaniach zmniejszenie liczby przyjmowanych dziennie tabletek wiązało się ze znaczną popra-

wą przestrzegania zaleceń oraz częstszym uzyskiwaniem zakładanych celów terapeutycznych [6, 12, 17]. W dużej metaanalizie Gupty i wsp. [12] u osób poddanych terapii złożonej w jednej tabletkie zaobserwowano znaczną poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich oraz polepszenie kontroli ciśnienia tętniczego i niewielkie zmniejszenie częstości działań niepożądanych. Co więcej, istnieją dowody na większą skuteczność tych samych substancji czynnych podawanych w postaci SPC w porównaniu z lekami stosowanymi oddzielnie.

ELEMENTY TERAPII ZŁOŻONEJ

W terapii AH podstawę stanowi 5 grup leków hipotensyjnych: antagoniści konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora dla angiotensyny, antagoniści wapnia, diuretyki oraz leki beta-adrenolityczne. Każda z tych grup charakteryzuje się skutecznością hipotensyjną i każda obniża ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych.

Niewątpliwie podstawą współczesnej terapii powinny być leki o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, z jak najbardziej korzystnym profilem działań niepożądanych.

LEKI WPŁYWAJĄCE NA UKŁAD RENINA–ANGIOTENSYNA–ALDOSTERON (RAA)

Inhibitory ACE oraz ARB to dwie najczęściej stosowane grupy leków hipotensyjnych, charakteryzujące się wysoką skutecznością zarówno w obniżaniu ciśnienia tętniczego, jak również częstości incydentów sercowo-naczyniowych. Sartany są lekami o najmniejszym odsetku pacjentów przerywających terapię wśród wszystkich leków hipotensyjnych, poza tym mają profil działań niepożądanych podobny do placebo

[11]. Co więcej, spowalniają progresję choroby nerek (cukrzycowej i niecukrzycowej), jak również zmniejszają albuminurię.

Wśród sartanów stosowanych w Polsce lekarze najczęściej zapisują walsartan. Substancję tę przebadano w badaniach klinicznych z udziałem bardzo różnorodnych grup pacjentów: od osób obciążonych ryzykiem sercowo-naczyniowym (VALUE [*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*], NAVIGATOR [*Nateglinid and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Researches*]) do chorych z ciężką niewydolnością serca (Val-HeFT [*Valsartan Heart Failure Trial*]).

W badaniu VALUE, które dotyczyło osób z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym z pierwotnym AH, po raz pierwszy zaobserwowano zmniejszenie liczby nowych przypadków cukrzycy typu 2 w grupie leczonej walsartanem; efekt ten nie był zależny od stężenia potasu w czasie terapii (NAVIGATOR [18]).

Walsartan może być również stosowany w chronoterapii AH w celu przywrócenia prawidłowego rytmu dobowego ciśnienia u pacjentów bez spadku nocnego [19]. Wykazano również wysoką skuteczność połączenia walsartanu z hydrochlorotiazylem oraz walsartanu z amlodypiną w całodobowej kontroli ciśnienia tętniczego w przypadku dawkowania wieczornego u pacjentów z zaburzonym rytmem dobowym. Co więcej, walsartan w monoterapii oraz w połączeniach z amlodypiną w badaniach osób z obturacyjnym bezdechem sennym, dawkowany wieczorem, wykazał się dużą skutecznością wśród chorych zarówno z opornym, jak i nowo rozpoznany AH towarzyszącym obturacyjnemu bezdechowi sennemu (OSA, *obstructive sleep apnea*) [20, 21].

ANTAGONIŚCI WAPNIA

Leki z grupy antagonistów wapnia w porównaniu do pozostałych grup leków hipotensyjnych charakteryzują się większą skutecznością w zapobieganiu udarom mózgu, niezależnie od osiąganego ciśnienia tętniczego na ramieniu. Wydają się też bardziej skuteczne od beta-adrenolityków w hamowaniu postępu miażdżycy czy zmniejszaniu przerostu lewej komory. W większości badań prowadzonych nad antagonistami wapnia w terapii wykorzystywano amlodypinę.

Należy pamiętać, że leki z tej grupy są obojętne metabolicznie, co jest niezmiernie istotne z uwagi na bardzo częste współistnienie AH z otyłością, dyslipidemią czy zaburzeniami metabolizmu węglowodanów. Antagoniści wapnia mogą być także bezpiecznie stosowane u kobiet w okresie prokreacyjnym. Amlodypina wydaje się też naturalnym wyborem w przypadku chorych w wieku podeszłym z AH niskoreninowym. Co więcej, udowodniono skuteczność amlodypiny w połączeniu z blokerami układu renina–angiotensyna (RA) w grupie chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (w badaniu ACCOMPLISH [*Avoiding Cardiovascular Events through COMbination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*]) i bez choroby wieńcowej (w badaniu ASCOT [*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*]).

DIURETYKI

Diuretyki są istotnym elementem terapii AH – to właśnie ich niedostateczna podaż lub brak leku moczopędnego w schemacie terapeutycznym są wymieniane jako jedne z podstawowych przyczyn problemów z osiągnięciem kontroli ciśnienia tętniczego. Diuretyki stanowią

również bardzo ważną grupę leków u osób z upośledzoną funkcją lewej komory oraz przewlekłą chorobą nerek. W leczeniu AH wytyczne zalecają raczej stosowanie leków tiazydowych i tiazydopodobnych niż pętlowych leków moczopędnych.

Nie przeprowadzono dotychczas badań bezpośrednio porównujących korzyści płynących ze stosowania tiazydów *vs.* pochodne tiazydowe, w metaanalizach jednak charakteryzują się podobną częstością redukcji występowania powikłań sercowo-naczyniowych [11]. Obecnie zalecane są znacznie mniejsze dawki leków tiazydowych niż jeszcze kilkanaście lub kilkadziesiąt lat temu.

PODSUMOWANIE

Zgodnie z najnowszymi schematami postępowania zaproponowanymi przez ESC/ESH leczenie AH w większości grup pacjentów należy rozpocząć od terapii złożonej w jednej tabletkce. Stąd na początku terapii zalecanymi połączeniami są leki z grupy blokerów układu RAA z antagonistą wapnia lub blokerów układu RAA z diuretykiem.

Obecnie na rynku dostępnych jest wiele połączeń leków z grupy blokerów układu RAA z antagonistą wapnia. To pierwsze połączenie — szczególnie złożone z dwóch dobrze przebadanych leków o niskim ryzyku objawów niepożądanych (sartany) oraz o długim czasie działania — zapewnia pacjentom stabilną kontrolę ciśnienia tętniczego przez całą dobę. Łączne stosowanie leku z grupy blokerów układu RAA z antagonistą wapnia ma również dodatkową zaletę — zmniejsza częstość występowania obrzęków kończyn dolnych, które mogą się zdarzyć w grupie chorych przyjmujących antagonistów wapnia w monoterapii. Co ważne, w związku

z bardzo częstym współwystępowaniem otyłości oraz zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej (zespół metaboliczny) u pacjentów z AH zaleca się stosowanie na przykład walsartanu z amlodypiną, ponieważ to połączenie ma neutralny wpływ na parametry metaboliczne.

U większości osób wymagających leczenia nadciśnienia (pacjenci z cukrzycą, przerostem lewej komory, z chorobą naczyń mózgowych czy tętnic obwodowych) połączenie blokeru układu RAA z antagonistą wapnia w jednej tabletkce jest postępowaniem z wyboru. Pacjenci nieuzyskujący zadowalającej kontroli ciśnienia terapią dwulekową powinni otrzymać trzeci lek. I tak w przypadku schematu układ RAA/antagonista wapnia powinien być to diuretyk, a w przypadku schematu układ RAA/diuretyk — antagonistą wapnia. Połączenie trzech substancji czynnych w jednej tabletkce jest po pierwsze postępowaniem zalecanym przez ESC/ESH, po drugie jest wygodne dla pacjenta. Takie połączenie w randomizowanych badaniach klinicznych miało potencjał kontroli ciśnienia tętniczego u 80% pacjentów.

PIŚMIENNICTWO

1. World Health Organization: Top 10 causes of death. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (21.09.2018).
2. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017; 317(2): 165-182, doi: 10.1001/jama.2016.19043, indexed in Pubmed: 28097354.
3. Zdrojewski T, Wizner B, Więcek A, et al. Prevalence, awareness, and control of hypertension in elderly and very elderly in Poland: results of a cross-sectional representative survey. *J Hypertens*. 2016; 34(3): 532-538, doi: 10.1097/HJH.0000000000000823, indexed in Pubmed: 26771343.
4. Milman T, Joundi RA, Alotaibi NM, et al. Clinical inertia in the pharmacological management of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018; 97(25): e11121,

- doi: [10.1097/MD.00000000000011121](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011121), indexed in Pubmed: [29924011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29924011/).
5. Mu L, Mukamal KJ. Treatment intensification for hypertension in US ambulatory medical care. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(10): 1–12, doi: [10.1161/JAHA.116.004188](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004188), indexed in Pubmed: [27792661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27792661/).
 6. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001; 23(8): 1296–1310, doi: [10.1016/s0149-2918\(01\)80109-0](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(01)80109-0), indexed in Pubmed: [11558866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11558866/).
 7. Morrissey EC, Durand H, Nieuwlaat R, et al. Effectiveness and content analysis of interventions to enhance medication adherence in hypertension: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev.* 2016; 5(1): 96, doi: [10.1186/s13643-016-0278-5](https://doi.org/10.1186/s13643-016-0278-5), indexed in Pubmed: [27267901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27267901/).
 8. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(11): CD000011, doi: [10.1002/14651858.CD000011.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011.pub4), indexed in Pubmed: [25412402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25412402/).
 9. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3021–3104, doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339), indexed in Pubmed: [30165516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165516/).
 10. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009; 122(3): 290–300, doi: [10.1016/j.amjmed.2008.09.038](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038), indexed in Pubmed: [19272490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19272490/).
 11. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension. *J Hypertens.* 2016; 34(10): 1921–1932, doi: [10.1097/HJH.0000000000001052](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001052), indexed in Pubmed: [27454050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27454050/).
 12. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010; 55(2): 399–407, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816), indexed in Pubmed: [20026768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20026768/).
 13. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36(3): 646–661, doi: [10.1053/ajkd.2000.16225](https://doi.org/10.1053/ajkd.2000.16225), indexed in Pubmed: [10977801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10977801/).
 14. Zeng F, Patel BV, Andrews L, et al. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26(12): 2877–2887, doi: [10.1185/03007995.2010.534129](https://doi.org/10.1185/03007995.2010.534129), indexed in Pubmed: [21067459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21067459/).
 15. Yang W, Chang J, Kahler KH, et al. Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26(9): 2065–2076, doi: [10.1185/03007995.2010.494462](https://doi.org/10.1185/03007995.2010.494462), indexed in Pubmed: [20629600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20629600/).
 16. Tung YC, Huang YC, Wu LS, et al. Medication compliance and clinical outcomes of fixed-dose combinations vs free combinations of an angiotensin II receptor blocker and a calcium channel blocker in hypertension treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017; 19(10): 983–989, doi: [10.1111/jch.13035](https://doi.org/10.1111/jch.13035), indexed in Pubmed: [28560786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28560786/).
 17. Kjeldsen SE, Os I, Hoiweggen A, et al. Fixed-dose combinations in the management of hypertension: defining the place of angiotensin receptor antagonists and hydrochlorothiazide. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005; 5(1): 17–22, doi: [10.2165/00129784-200505010-00003](https://doi.org/10.2165/00129784-200505010-00003), indexed in Pubmed: [15631534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15631534/).
 18. Chatterjee R, Thomas L, Svetkey L, et al. Effects of changes in potassium with valsartan use on diabetes risk: Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) trial. *Am J Hypertens.* 2013; 26(6): 723–726, doi: [10.1093/ajh/hpt016](https://doi.org/10.1093/ajh/hpt016), indexed in Pubmed: [23417031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23417031/).
 19. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C. Optimal timing for antihypertensive dosing: focus on valsartan. *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3(1): 119–131, doi: [10.1053/ajkd.2000.16225](https://doi.org/10.1053/ajkd.2000.16225), indexed in Pubmed: [18360620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18360620/).
 20. Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. Evening versus morning dosing of antihypertensive drugs in hypertensive patients with sleep apnoea: a cross-over study. *J Hypertens.* 2015; 33(2): 393–400, doi: [10.1097/HJH.0000000000000371](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000371), indexed in Pubmed: [25318654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25318654/).
 21. Pépin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, et al. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182(7): 954–960, doi: [10.1164/rccm.200912-1803OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1803OC), indexed in Pubmed: [20522795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20522795/).