



veciem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu AH saņēma dzīvesveida maiņas rekomendācijas [13]. Vēl mazāk ir to pacientu, kas šīs rekomendācijas patiešām ņem vērā, – Kanādā veikts pētījums atklāja, ka pēc dzīvesveida rekomendāciju saņemšanas pirmoreiz diagnosticētas AH pacienti pārtrauc smēķēšanu 18,2% gadījumu un tikai 7,9% pacientu palielina savas fiziskās aktivitātes. Toties statistiski nozīmīgi pieaug pacientu skaits ar ķermeņa masas indeksu  $\geq 25$  un  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , visvairāk tieši jaunāku AH pacientu grupā [14].

Pacienta rosināšana mainīt kaitīgos paradumus ir stūrakmens AH ārstēšanā. Pacientam jāizskaidro tiešā sakarība starp riska faktoru korekciju un asinsspiediena samazināšanos. Riska faktoru profils lielā mērā nosaka terapijas taktiku, tāpēc sarunā ar pacientu ir arī kritiski jānovērtē viņa izredzes ievērot sniegtās rekomendācijas. Iepriekš minētie statistikas dati (18,2% atmet smēķēšanu, 7,9% kļūst fiziski aktīvāki) liek domāt, ka bieži pamatota ir dzīvesveida maiņas un antihipertensīvās terapijas vienlaikus sākšana. Izvēloties šādu taktiku, ar

ambulatoriem mērījumiem pierādītas AH gadījumā nebūs jāuztraucas par to, ka pacients pazudīs līdz ar visām dzīvesveida rekomendācijām un atgriezīsies jau ar AH mērķa orgānu bojājuma pazīmēm. Gados jauniem pacientiem šķērslis antihipertensīvās terapijas lietošanas sākšanai ir uzskats, ka asinsspiedienu pazeminošie medikamenti būs jālieto visu mūžu. Tieši šī nevēlēšanās lietot medikamentus visu dzīvi varētu būt stimuls vairāk pievērsties fiziskām aktivitātēm, pareizam uzturam, smēķēšanas atmešanai utt. Sekmīgas dzīvesveida korekcijas gadījumā var tikt samazināta medikamentu deva, skaits vai pat atcelta terapija [9], protams, turpinot rūpīgi kontrolēt asinsspiedienu.

## Kāpēc sākt ar kombināciju

Klīniskajos pētījumos asinsspiediena mērķa panākšanai lielākoties ir nepieciešami divi, trīs vai pat četri medikamenti. Pat antihipertensīvas monoterapijas veidus salīdzinošajā ALLHAT pētījumā 63% pacientu lietoja vismaz divus antihipertensīvos medikamentus [15]. ASCOT pētījumā, savukārt,

pacientiem mērķa asinsspiediena sasniegšanai vidēji bija jālieto 2,2 medikamenti, turklāt 8% lietoja vismaz četrus medikamentus [16]. Vairākkārtēja antihipertensīvu medikamentu nomaīņa pasliktina pacienta priekšstatu par terapijas efektivitāti un grauj līdzestību, kā arī liek apšaubīt terapijas nepieciešamību un regulāras medikamentu lietošanas nozīmi. Itālijā veiktā pētījumā 36,3% pacientu ir atzinuši, ka, lai atrastu viņiem pieņemamu terapiju, to ir nācies mainīt pat līdz četrām reizēm [17]. Ideālā gadījumā AH ārstēšana būtu jāsāk ar efektīvu un labi panesamu medikamentu. Šajā ziņā kombinēta terapija vienā tabletē ir pārāk par monoterapiju vai vairāku tablešu lietošanas režīmu. Tas attiecas gan uz pacientiem ar augstu, grūti kontrolējamu asinsspiedienu, gan pacientiem ar vieglas pakāpes AH. Vairāku medikamentu kombinācija vienā tabletē, salīdzinot ar lielās devās lietotu monoterapiju, efektīvāk normalizē asinsspiedienu, un medikamentu blaknes izpaužas ievērojami retāk. Turklāt vienkāršās lietošanas dēļ tā uzlabo pacienta līdzestību un līdz ar to nākotnes prognozi.

## Grūti ārstējama hipertensija

Nespēja samazināt asinsspiedienu < 140/90 mm Hg ar dzīvesveida korekciju un adekvātās devās lietotu divu dažādu grupu antihipertensīvu medikamentu un diurētiska līdzekļa kombināciju tiek definēta kā rezistenta hipertensija [9]. Tomēr aizvien biežāk rezistenta hipertensija literatūrā tiek aizstāta ar jēdzienu *grūti ārstējama hipertensija*, kas varētu būt skaidrojams ar faktu, ka jaunu medikamentu sintēze un jau zināmo aktīvo vielu kombinēšana vienā tabletē spēj normalizēt asinsspiedienu ievērojami daļai pacientu, kuriem, kā līdz šim uzskatīja, bija rezistenta hipertensija. Arī Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijas AH ārstēšanā rekomendē izvēlēties kādu no vairāku medikamentu kombinācijām vienā tabletē to lielākas efektivitātes un labākas līdzestības dēļ [9]. Vairākos pētījumos, nosakot medikamentu koncentrāciju rezistentas hipertensijas pacientu serumā, ir pierādīts, ka terapiju neievēro apmēram puse pacientu [18–20], tādējādi uzsverot līdzestības būtisko nozīmi AH ārstēšanā.

## Trīs vienā – trīskāršās terapijas ieguvumi

### Optimāls asinsspiediens

Viena antihipertensīvu medikamenta devas dubultošana izraisa piecas reizes mazāku asinsspiedienu mazināšo efektu, nekā kombinējot to ar citas klases antihipertensīvo medikamentu [21]. Savukārt trīs medikamentu terapija ir risinājums tajos gadījumos, kad ar divu medikamentu kombināciju nevar sasniegt asinsspiediena mērķi.

Daudzcentru pētījumā PIANIST (*Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients*) tika salīdzināta fiksētas devas kombinācija – perindopriļ 10 mg/indapamīds 2,5 mg un amlodipīns 5 mg vai 10 mg pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku un neveiksmīgu asinsspiediena kontroli, saņemot iepriekšējo terapiju. Vidējais asinsspiediens šiem pacientiem 11,9 ± 8,2 gadu laikā bija 160,5 ± 13,3/93,8 ± 8,7 mm Hg. Lielākā daļa (75,1%) jau pirms pētījuma lietoja divus antihipertensīvos medikamentus vai vairāk. Četrus mēnešus pēc kombinētās trīs medikamentu lietošanas asinsspiediena rādītājs samazinājās par 28,3 ± 13,5/13,8 ± 9,4 mm Hg, sasniedzot vidēji 132,2 ± 8,6/80,0 ± 6,6 mm Hg ( $p < 0,0001$ ). Neatkarīgi no sākotnējās hipertensijas smagu-

ma pakāpes asinsspiediens būtiski samazinājās visās pacientu grupās, bet visvairāk pacientiem ar 3. pakāpes AH (-45,4 ± 15,1/20,7 ± 12,1 mm Hg). Terapeitisko efektu neietekmēja arī sākotnēji lietotie antihipertensīvie medikamenti un to skaits. Pacientiem, kas iepriekš nesaņēma asinsspiedienu pazeminošu terapiju, asinsspiediens samazinājās vidēji par 31,7 ± 15,2/15,1 ± 10,2 mm Hg. Savukārt pacientiem, kas pirms pētījuma sākšanas lietoja vismaz trīs antihipertensīvos medikamentus, novēroja gandrīz tādu pašu statistiski nozīmīgu asinsspiediena samazinājumu kā pacientiem, kuri lietoja vienu vai divu medikamentu terapiju. Kopumā 72% no pētījuma populācijas sasniedza asinsspiediena mērķi. 85,7% pacientu ar 1. pakāpes AH sasniedza optimālu asinsspiedienu, 69,5% pacientu ar 2. pakāpes un 46,3% ar 3. pakāpes AH. Analizējot pirms pētījuma lietoto medikamentu skaitu, optimāls asinsspiediens tika iegūts 68,2% iepriekš neārstētu pacientu, 73,8% pacientu, kas ārstēti ar vienu medikamentu, 73,3% pacientu, kuri ārstēti ar diviem medikamentiem, un 71,2% pacientu, kas ārstēti ar trīs medikamentiem [22]. Arī PAINT (*Perindopril-Amlodipine plus Indapamide combination for controlled hypertension Non-intervention Trial*) pētījumā tika izmantota perindopriļa, indapamīda un amlodipīna kombinācija pacientiem, kam ar iepriekšējo terapiju nebija izdevies panākt asinsspiediena kontroli. Ambulatori tika mērīts 24 stundu asinsspiediens. Četrus mēnešu laikā sistoliskā asinsspiediena rādītājs samazinājās no 138,7±12,5 līdz 125,5±12,8 mm Hg, bet diastoliskā – no 77,5±11,4 līdz 70,4±8,7 mm Hg (abiem  $P < 0,0001$ ) [23].

TRINITY pētījumā tika pētīta trīs citu medikamentu kombinācija – olmesartāns (40 mg) kopā ar amlodipīnu (10 mg) un hidrohlortiazīdu (25 mg). Pacienti ar vidēji smagu vai smagu AH terapijā saņēma vai nu iepriekš aprakstīto trīs medikamentu terapiju, vai arī kādu divu no šiem medikamentiem kombināciju. Jau pēc divām nedēļām pacientiem, kuri lietoja trīs medikamentu kombināciju, novēroja statistiski nozīmīgu sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena samazinājumu ( $P < 0,001$ ), salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma divus medikamentus. Sešas nedēļas pēc pētījuma sākuma trīs medikamentu terapijas grupā 64,3% sasniedza optimālu asinsspiedienu, kamēr duālo kombināciju grupās tādi bija

tikai 39,7% līdz 47,8% pacienti. Šāds terapeitiskais efekts saglabājās līdz pat pētījuma beigām – 12. nedēļai. Pētījuma gaitā pacienti, kuriem pēc četrus nedēļu duālas terapijas kursa neizdevās sasniegt mērķa asinsspiedienu, tika sadalīti divās grupās. Vienai grupai terapija netika mainīta, bet otra uzsāka trīs medikamentu kombinācijas lietošanu. Tikai 19,7% līdz 24,1% pacientu, kas turpināja duālo terapiju, pēc 12 nedēļām tomēr sasniedza mērķa asinsspiedienu. Tajā pašā laikā pacientu grupā, kas sāka lietot trīs medikamentu kombināciju, mērķa asinsspiedienu sasniegt izdevās vairāk nekā pusei (visās grupās  $P < 0,001$ ) [24].

Trīs medikamentu terapijas efektu pierādīja arī 2009. gadā veikts randomizēts klīniskais pētījums, kas izvērtēja amlodipīna (10 mg), valsartāna (320 mg) un hidrohlortiazīda (25 mg) kombināciju. Līdzīgi kā TRINITY pētījumā, arī šeit vidēji smagas vai smagas AH pacientu grupas saņēma vai nu visus trīs medikamentus, vai divu medikamentu kombinācijas. Pēc astoņām nedēļām trīskāršā (*triple*) terapija bija nozīmīgi pārāka sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena samazināšanā ( $P < 0,0001$ ). Tāpat statistiski biežāk trīs medikamentu terapijas pacientiem tika sasniegti mērķa asinsspiediens (< 140/90 mm Hg), salīdzinot ar divu medikamentu kombināciju saņemošajiem pacientiem ( $P < 0,0001$ ). Trīs medikamentu kombinācijas grupā 70,8% pacientu izdevās panākt optimālu asinsspiedienu, kamēr divu medikamentu kombināciju grupās šis skaitlis svārstījās ap 50%. Trīskāršās terapijas pārākums tika novērots neatkarīgi no pacientu vecuma, dzimuma, rases un pētījuma sākumā reģistrētā vidējā sistoliskā asinsspiediena [25].

### Mazāk blakņu

Antihipertensīvo medikamentu blakņu risks ir devas atkarīgs. Lietoti kombinācijās, tie nevis potēncē cits cits nevēlamos blakus-efektus, bet tos samazina [26]. Vairāk nekā 350 arteriālās hipertensijas pētījumu meta-analizē tika secināts, ka medikaments, lietots monoterapijā, blaknes izraisa 5,2% pacientu, kamēr divu medikamentu kombinācijās tās tika novērotas vidēji 7,5% pacientu. Tas ir statistiski nozīmīgi mazāk, nekā pieņemot, ka divu medikamentu kombinācijas blakņu biežumam jābūt vienādam ar abu preparātu, lietotu monoterapijā, blakņu biežuma summu (10,4%). PIANIST (perindopriļ/indapamīds/amlodipīns) pētījumā

par blaknēm sūdzējās tikai 0,8% pacientu. Potīšu tūska tika novērota 0,2% pacientu [22]. Salīdzinājumam – neseno publicētā metaanalīzē 6,0% kalcijs kanālu blokatoru monoterapijas lietotāju un 3,2% tā kombinācijas ar kādu no renīna-angiotensīna sistēmas blokatoriem (AKE), ARB, tiešais renīna inhibitoris) lietotāju novēroja potīšu tūska [27]. Trešā biežākā blakne – klepus – bija 0,08% pacientu, atspoguļojot amlodipīna nomācošo ietekmi uz prostaglandīnu sintēzi, kas ir perindopriļa radītā klepus pamatā [22, 28]. Salīdzinājumam – vidēji ap 3,9% AKE monoterapijas lietotāju novēroja klepu 354 randomizētu pētījumu analizē [26]. PIANIST pētījuma pacientiem nebija izmaiņu kālija līmenī, paticoties indapamīda un perindopriļa antagonistiskajai darbībai. Reti tika novērota hipotensija (0,1%) un silkta dūša (0,08%) [22]. TRINITY pētījumā trīs medikamentu (olmesartāns/amlodipīns/hidrohlorortiazīds) kombinācija blakņu biežuma ziņā statistiski neatšķīrās no duāļās terapijas kombinācijām, un kopumā tikai 3,1% gadījumu nācās pārtraukt terapiju blakņu dēļ [24]. Tāpat arī amlodipīna/valsartāna/hidrohlorortiazīda kombināciju pacienti panes labi. Līdzīgs blakņu biežums tika novērots gan visu trīs medikamentu, gan divu medikamentu kombināciju grupās [25].

### Vienkārša lietošana un laba līdzestība

Ap 50% pacientu, kam tiek izrakstītas asinsspiedienu pazeminošas zāles, tās pārtrauc lietot jau pirmo divu gadu laikā [29]. Citi, savukārt, neievēro medikamentu lietošanas režīmu. Kā galvenie iemesli tiek minēti medikamentu lietošanas režīma sarežģītība, blaknes, nepietiekama sapratne par medikamentu ilgtermiņa lietošanas nepieciešamību, nevēlēšanās atzīt slimības hronisko dabu, aizmārība un pārāk liels medikamentu skaits [17, 30]. Tieši pēdējam faktoram ir svarīga loma klīniskajā praksē. Pacientu polimorbiditātes dēļ ikdienā lietojamo medikamentu skaits nereti sasniedz pat astoņus, deviņus dažādus preparātus. ASV veikts pētījums parādīja, ka AH pacienti līdzestību ir labāka, ja citu slimību ārstēšanai papildus lieto vienu vai, vēl labāk, nevienu medikamentu (OR 1,25; 95% CI 1,13–1,39;  $p < 0,001$ ). Savukārt, divu citu medikamentu lietošana līdzestību būtiski neietekmē, kamēr trīs un vairāk parāleli lietoti medikamenti palielina sliktas līdzestības risku ( $P = 0,001$ ) [31]. Līdzestību

mazinošs efekts piemīt arī lielākam antihipertensīvo medikamentu skaitam. Plaša pētījumu metaanalīze parādīja, ka fiksēta antihipertensīvo medikamentu kombinācija vienā tabletē, salīdzinot ar tiem pašiem atsevišķās tabletēs lietotiem medikamentiem, uzlabo līdzestību (OR 1,21; 95% CI 1,03–1,43;  $P = 0,02$ ) [32]. Citā pētījumā analizētas sekas situācijai, ja daļai pacientu būtu jāmaina fiksētas devas medikamenti vienā tabletē uz tiem pašiem medikamentiem, lietotiem atsevišķās tabletēs. Pacienti, kas turpināja lietot antihipertensīvo medikamentu kombināciju vienā tabletē, par 22,1% uzlabojās līdzestība ( $P < 0,001$ ) un par 42,5% retāk tika novērota spontāna terapijas pārtraukšana ( $P < 0,002$ ), salīdzinot ar tiem pacientiem, kuriem terapiju nomainīja uz vairāku tablešu režīmu [33]. Bet pats svarīgākais, ka laba līdzestība pārvēršas labā prognozē! Vairāki pētījumi ir pierādījuši, ka līdzestīgākiem pacientiem būtiski samazinās AH izraisīto komplikāciju risks, salīdzinot ar pacientiem, kas zāles lieto neregulāri. Analizējot vairāk nekā 82 tūkstošu pacientu datus, tika noteikta saistība starp kardiovaskulāro notikumu biežumu un medikamentu lietošanas paradumiem. Līdzestīgākiem pacientiem gadu pēc terapijas sākšanas par 10% samazinājās KSS attīstības risks [34], par 22% samazinājās cerebrovaskulāro notikumu risks [35] un par 11% samazinājās hroniskas sirds mazspējas risks [36], salīdzinot ar tiem, kas zāles lietoja neregulāri. Tāpat novērots, ka šāds riska samazinājums bija tikai tiem pacientiem, kas antihipertensīvos medikamentus regulāri lietojuši vismaz gadu [34–36].

### Kardiovaskulāra aizsardzība

Arteriālās hipertensijas ārstēšanas mērķis ir kardiovaskulārā riska mazināšana, ko pirmām kārtām nodrošina asinsspiediena normalizācija *per se*. Angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem ir pierādīta kardiovaskulāras un kopējās mirstības mazināšana darbība koronāras sirds slimības pacientiem EUROPE pētījumā ar perindopriļu [37], sirds mazspējas pacientiem SOLVD pētījumā ar enalapriļu [38] un pacientiem pēc miokarda infarkta AIRE pētījumā ar ramipriļu [39]. Augsta kardiovaskulārā riska pacientu prognoze bija statistiski ticami labāka ar ramipriļu ārstēto pacientu grupā HOPE pētījumā [40]. ONTARGET pētījumā telmisartāns tikpat labi kā ramipriļš samazināja kardiovaskulāro notikumu biežumu [41]. Neseno publicēta plaša pētījumu

metaanalīze parādīja renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas inhibitoru spēju samazināt kardiovaskulāro mirstību arteriālās hipertensijas pacientiem salīdzinājumā ar citām medikamentu grupām un kopējo mirstību tieši AKE inhibitoru grupā [42]. AKE inhibitoriem, lietotiem kombinācijā ar citiem antihipertensīviem medikamentiem, piemīt sinerģiska jeb savstarpēja efektu pastiprinoša darbība. ADVANCE (*The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation*) pētījumā paaugstināta asinsspiediena grupā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuri terapijā saņēma perindopriļu, indapamīdu un kalcijs kanālu blokatoru, relatīvais nāves risks samazinājās par 28%, salīdzinot ar 5% tajā pacientu grupā, kas terapijā saņēma tikai perindopriļu un indapamīdu ( $P = 0,02$ ). Trīs medikamentu kombinācijas pārrādums tika novērots neatkarīgi no asinsspiediena samazinājuma pakāpes un pacientu riska faktoru profila [43].

### Nieru artēriju denervācija – pierādījumu trūkums nenozīmē efektivitātes trūkumu

Nieru artēriju denervācija ir invazīva procedūra, kas paredzēta pacientiem ar grūti ārstējamu AH, saņemot optimālu antihipertensīvo terapiju. Procedūras laikā veic abu nieru artēriju simpātisko nervu ablāciju. Sākotnēji denervācijas efektivitāti un augsto potenciālu samazināt arteriālo asinsspiedienu rezistentās AH pacientiem bija pierādījuši vairāki nelieli pētījumi [44, 45]. Vienā no tiem – SYMPLICITY HTN-2 (*Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension*) – 52 pacientiem veica denervāciju, bet 54 pacientiem turpināja iepriekšējo medikamentozu antihipertensīvo terapiju. Denervācijas grupā asinsspiediens pēc sešiem mēnešiem bija samazinājies vidēji par 32/12 mm Hg, bet medikamentozā ārstētajiem tas nemainījās. Netika novērotas arī nekādas ar denervācijas procedūru saistītas komplikācijas, un tā tika atzīta par drošu un efektīvu metodi rezistentās AH ārstēšanā [44]. Sekojo SYMPLICITY HTN-3 pētījums ar 1100 pacientiem un kontroles grupu, kurai tika veikta *viltus* procedūra – nieru artēriju angiogrāfija, bet bez denervācijas. Pacienti nezināja, kurā grupā viņi ir iekļauti. Par primāro galamērķi noteica ārsta kabinetā mērtā vidējā sistoliskā asinsspiediena maiņu sešu mēnešu laikā. Sekundārais galamērķis –

attiecīgajā laikā periodā noteiktā ambulatori mērītā asinsspiediena maiņa. Pēc sešu mēnešu pētījuma perioda nebija statistiski nozīmīgu ārsta kabinetā mērītā asinsspiediena atšķirību – denervācijas grupā tas samazinājās par  $14,13 \pm 23,93$  mm Hg un kontroles grupā par  $11,74 \pm 25,94$  mm Hg ( $P = 0,26$ ). Arī ambulatori un mājās noteiktajos asinsspiediena rādītājos nebija statistiski nozīmīgas atšķirības abās grupās ( $P = 0,98$ ) [46]. Vēlāk šī pētījuma datu analizē tomēr tika atklāti faktori, kas varētu būt iespaidojuši rezultātus denervācijas grupas pacientiem. Atklājās, ka 38% pētījuma pacientu sešu mēnešu laikā piedzīvoja medikamentozas terapijas maiņu. Nozīmīgs asinsspiediena samazinājums tika novērots

tiem denervācijas grupas pacientiem, kuriem pirms procedūras sistoliskais asinsspiediens bija  $\geq 180$  mm Hg ( $P < 0,0001$ ), kuri pētījuma laikā lietoja aldosterona receptoru antagonistus ( $P = 0,002$ ), nelietoja vazodilatatorus ( $P = 0,005$ ), un pacientiem, kam tika veikts lielāks ablāciju skaits ( $P = 0,040$ ) [47]. Tomēr jāsaprata, ka pierādījumu trūkums šajā situācijā nenozīmē efektivitātes trūkumu. Veicot nieri artēriju denervācijas Latvijas Kardioloģijas centrā, ir uzkrāta sava pieredze. Punktveida ablācijas katetru, kāds tika izmantots SYMPLICITY pētījumā, nu ir nomainījušas cirkulāras denervācijas ierīces, kuras lietojami klīniskajā praksē un par kuru efektivitāti nejausinātos pētījumos mēs vēl uzziņsim.

## Nobeigumā

Arteriālās hipertensijas ārstēšana ir kā komandu sports, kur nozīmīga loma ir katram spēlētājam – gan pacientam, gan ārstam. Ja no ārsta pusēs nav motivācijas sasniegt optimālo asinsspiedienu, tad diez vai ir pacienta motivāciju vien būs pietiekami. Nevajadzētu kvēties ar lēmuma pieņemšanu attiecībā uz paaugstinātā asinsspiediena ārstēšanas sākšanu, jo neārstēta AH jaunībā iespējams dzīves kvalitāti nākotnē. Lai arī cīk efektīva medikamentozā terapija pašlaik ir pieejama, jāārstē ir pacients, nevis asinsspiediena skaitlis. Kopā ar dzīvesveida pārmaiņām tiks sasniegti vislabākie rezultāti.

## Literatūra

- World Health Organization: Prevalence of raised blood pressure. [http://gmapserverwho.int/gmapserver/charts/ncd/risk\\_factor/blood\\_pressure\\_prevalence Atlas.html](http://gmapserverwho.int/gmapserver/charts/ncd/risk_factor/blood_pressure_prevalence Atlas.html) [Skatīts 16.08.2015.]
- Banegas JR, Lopez-Garcia E et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA Study. *Eur Heart J*. 2011; 32(717):2143-2152.
- Grassi G, Cifkova R, Laurent S et al. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BP-CARE Study. *Eur Heart J*. 2011; 32:218-225.
- Hypertension Among Adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2012. <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db133.htm#findings>. [Skatīts 16.08.2015.]
- Flynn JT, Falkner AE. Obesity Hypertension in Adolescents: Epidemiology, Evaluation, and Management. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011; 13: 323-331.
- Cordano A, Bertomeu-Martinez V, Mazon P et al. Factors Associated With Uncontrolled Hypertension in Patients With and Without Cardiovascular Disease. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:587-593.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:e29-322.
- Lawington S, Clarke R, Qizilbash N et al. 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.
- Yano Y, Ning H, Allen N et al. Long-term blood pressure variability throughout young adulthood and cognitive function in midlife: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Hypertension*. 2014;64:983-988.
- Manca G, Fabard R, Markiewicz K et al. 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). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-2219.
- Johnson HM, Thorpe CT, Bartels CM et al. Underdiagnosed hypertension among young adults with regular primary care use. *J Hypertens*. 2014;32: 65-74.
- Johnson HM, Thorpe CT, Bartels CM et al. Antihypertensive Medication Initiation Among Young Adults with Regular Primary Care Use. *J Gen Intern Med*. 2014;29: 723-731.
- Johnson HM, Olson AG, LaMantia JN et al. Documented lifestyle education among young adults with incident hypertension. *J Gen Intern Med*. 2015 May;30:556-64.
- Neutel CI, Campbell NRC. Changes in lifestyle after hypertension diagnosis in Canada. *Can J Cardiol*. 2008;24: 199-204.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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*. 2003;289:178, 2004;291:2196.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. ASCOT Investigators 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.
- Ambrosioni E, Lenzi G, Fassina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A, on behalf of the Scientific Committee of the Italian Pharmacopidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacopidemiological survey on antihypertensive therapy. *J Hypertens*. 2000; 18: 1691-1699.
- Strauch B, Petrák O, Zelinka T et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using xylorin serum analysis. *J Hypertens*. 2013;12:2455-2461.
- Brinker S, Pandey A, Ayers C et al. Therapeutic Drug Monitoring Facilitates Blood Pressure Control in Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):834-835.
- Ceral J, Habrdova V, Vorsek V, Bimba B, 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. *Hypertens Res*. 2011; 34:87-90.
- Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy vs. mono-therapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122:290-300.
- Toth K on behalf of PIANIST Investigators. Antihypertensive Efficacy of Triple Combination Perindopril/Indapamide Plus Amlodipine in High-Risk Hypertensives: Results of the PIANIST Study (Perindopril/Indapamide plus Amlodipine/High risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14:137-145.
- Pall D, Szanto I, Szabo Z. Triple Combination Therapy in Hypertension: The Antihypertensive efficacy of Treatment with Perindopril, Amlodipine and Indapamide. *SR Clin Drug Invest*. DOI 10.1007/s40261-014-0223-0.
- Oparil S, Melino M, Lee J, Fernandez V, Heyman R. Triple Therapy With Olmesartan Medoximil, Amlodipine Besylate, and Hydrochlorothiazide in Adult Patients With Hypertension: The TRINITY Multicenter, Randomized, Double-Blind, 12-Week, Parallel-Group Study. *Clin Ther*. 2010;32:1252-1269.
- Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YF, Glazer RD. Triple Antihypertensive Therapy With Amlodipine, Valsartan, and Hydrochlorothiazide: A Randomized Clinical Trial. *Hypertension*. 2009;54:32-39.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326:1427.
- Makani H, Bangalore S, Romero J, Wever-Pinzon O, Messeri FH. Effect of Renin-Angiotensin System Blockade on Calcium Channel Blocker-Associated Peripheral Edema. *Am J Med*. 2011;124:128-135.
- Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, Preti P, Brandarai A, Salvetti A. Effects of amlodipine, nifedipine GITS, and imidacloprid on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a randomized, placebo-controlled, double-masked, crossover study. *Curr Ther Res*. 1999;603:121-8.
- Van Wiik BLG, Klungel CH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2005;23:2101.
- Zullig LL, Stechuchak KM, Goldstein KM et al. Patient-reported medication adherence barriers among patients with cardiovascular risk factors. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21:479-85.
- Chapman RH, Bernier JS, Pettitella AA, Tierce JC, Collins R, Battlemann DS, Schwartz S. Predictors of Adherence With Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165:1147-1152.
- Quarta AK, Anshari S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55:399-407.
- Hess G, Hill J, Lau H, Dastani H, Chaudhary P. Medication Utilization Patterns and Hypertension-Related Expenditures among Patients Who Were Switched From Fixed-Dose To Free-Combination Antihypertensive Therapy. *Pharmacy & Therapeutics*. 2008;33:652-666.
- Perrault S, Dragomir A, Roy L, White M, Blais L, Lalonde L, Berard A. Adherence level of antihypertensive agents in coronary artery disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 69: 74-84.
- Kettani FZ, Dragomir A, Cote R et al. Impact of a Better Adherence to Antihypertensive Agents on Cerebrovascular Disease for Primary Prevention. *Stroke*. 2009;40:213-220.
- Perrault S, Dragomir A, White M, Lalonde L, Blais L, Berard A. Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure. *J Int Med*. 2009;266:207-218.
- Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease: Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J*. 2010; 159:795-802.
- The SOLVD Investigators. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1991; 325:923-930.
- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993;342:821-828.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2000; 342:145-153.
- The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med*. 2008; 358:1517-1529.
- 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;33:2089-2097.
- Chalmers J, Arima H, Woodward M et al. 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 Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) Hypertension. 2013;63:259-264.
- Esler MD, Krum H, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the SYMPLICITY HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903-1909.
- Krum H, Schlaich M, Whitburn R et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373:1275-1281.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katz BT. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med*. 2014; 370:1393-1401.
- Kandzari DE, Bhatt DL, Bier S et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J*. 2014; DOI: 10.1093/eurheartj/ehu441.