

# Проблема определения эффективности вмешательств в эпоху доказательной медицины: мировой и отечественный опыт

С.Р.Гиляревский

Кафедра клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России;  
НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва

## Резюме

В статье обсуждаются современные подходы к выбору эффективных средств для профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II. Рассматриваются доказательные основы применения таких средств и принципы определения эффективной терапии в определенных клинических ситуациях. Приводятся данные не только рандомизированных клинических исследований, но и относительно недавно полученные результаты обсервационных исследований, отражающих реальную практику применения антигипертензивных средств.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина.

## The problem of determining the efficiency of treatment in the era of evidence-based medicine: international and domestic experience

S.R.Gilyarevsky

## Summary

This article deals with the modern approach to the choice of effective drugs, such as angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers, in preventing cardiovascular complications. We discuss evidential considerations of the drugs administration and the detection principles, concerning effective therapy in special clinical situations. The present paper deals with the results not only of the randomized trials but with the results from recent observational studies being reflective of real practice in the application of antihypertensive drug.

**Key words:** arterial hypertension, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers.

## Сведения об авторе

Гиляревский Сергей Руджерович – проф. каф. клин. фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО, ст. научн. сотр. отд-ния неотложной кардиологии НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского. E-mail: sgilyarevsky@rambler.ru

Пребывание в «потоке» доказательной информации, отражающей последние данные об эффективности вмешательств, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), позволяет оценить не только конкретные успехи или неудачи современной кардиологии, но и понять быстро меняющуюся парадигму современной медицинской науки. Очевидно, что изменяются не только требования к качеству клинических исследований, но и подходы к их трактовке. Именно трактовка научных данных требует определенной научной культуры. К сожалению, в течение многих лет наша страна находилась в определенной изоляции от мировой науки. В России развивались отечественные кардиологические школы и их вклад в национальную науку был высок, но во второй половине XX в. начинается эпоха доказательной медицины, которая уже не имеет границ и требует единых подходов к получению, использованию и трактовке доказательной информации. По-видимому, кризис российской науки, который стал одним из оснований для структурной перестройки учреждений академической науки, касается и информационного научного поля, без которого невозможно развитие научного знания. Таким образом, для интеграции в мировую науку необходимо преодоление наследия советского периода, который характеризовался «идеологизацией научного знания».

Несмотря на то, что роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в целом определена, в нашей стране одной из широко обсуждаемых тем остается тема сравнительной эффективности использования препаратов таких классов. Причем нередко вместо взвешенного подхода, основанного на всестороннем анализе результатов клинических исследований и метаанализов таких исследований, приводятся лишь фрагментарные данные о результатах оценки эффективности БРА с указанием только положительных эф-

фектов препаратов, относящихся к этому классу. Вот один из примеров такой оценки роли БРА в лечении и профилактике ССЗ, который совсем недавно был приведен в статье одного из наших экспертов. «Из всего вышесказанного можно обобщить, что за свой короткий (всего чуть больше 40 лет) период существования сартаны зарекомендовали себя как незаменимые основные или вспомогательные препараты при лечении ряда социально значимых заболеваний. При этом их действие в комплексной фармакотерапии коморбидных больных настолько неповторимо и многогранно, что можно уверенно прогнозировать расширение официальных показаний к назначению сартанов в течение ближайших лет» [1]. Очевидно, что вопрос о роли БРА в лечении и профилактике осложнений заболеваний сердца и сосудов не столь однозначен, а «доказательная история» препаратов, относящихся к этому классу, оказалась не столь простой.

Попробуем привести доказательные данные, на которых в настоящее время основывается мнение большинства зарубежных экспертов о роли БРА в профилактике тяжелых осложнений ССЗ.

## Доказательные данные как основа выбора базовой терапии для снижения риска развития тяжелых осложнений ССЗ

Трудность современного этапа развития доказательной кардиологии, и особенно ее части, касающейся тактики применения ИАПФ и БРА, определяется не только большим числом данных, полученных в ходе выполнения рандомизированных клинических исследований (РКИ), но и небольшим числом РКИ, в которых непосредственно сравнивались эффекты препаратов, относящихся к этим двум классам. Более того, высокая гетерогенность клинических характеристик больных, включенных в разные исследования, а также различие в периодах, когда проводились РКИ (такой фактор очень сильно влияет на базовую терапию, при-

меняющуюся у больных, включенных в исследования, от нее существенно зависит возможность выявления преимуществ исследуемых препаратов), еще в большей степени затрудняет сравнение эффективности применения ИАПФ и БРА.

Несмотря на то, что исследования для проверки гипотезы, что «новые» препараты не менее эффективны, чем «старые» (non-inferiority), в настоящее время выполняются все чаще и чаще (поскольку в большинстве случаев по этическим соображениям нельзя сравнивать «новые» препараты с плацебо), решение о расширении показаний к применению «новых» препаратов по сравнению со стандартными принимается не только когда в ходе таких исследований удается доказать, что препарат не менее эффективен, но и если при этом «новый» препарат имеет определенные преимущества. Так вот, в ходе выполнения исследования ONTARGET не удалось выявить преимущества приема телмисарта по сравнению с рамиприлом за исключением меньшей частоты развития кашля. Ни по влиянию на частоту развития гипертрофии миокарда левого желудочка, ни по влиянию на скорость снижения функции почек применение телмисартана либо не имело преимуществ, либо его применение сопровождалось менее благоприятным эффектом.

### Последние данные о сравнительной эффективности ИАПФ и БРА как средств для профилактики осложнений ССЗ

Очевидно, что в настоящее время практикующему врачу необходимо иметь достаточно полное представление не только об отдельных фактах, подтверждающих эффективность применения того или иного лекарственного средства или вмешательства, но и обо всей структуре доказательных основ лечения того или иного заболевания, в том числе с помощью применения ИАПФ и БРА. В противном случае мнением врача будет легко манипулировать, а фрагментарные данные, хотя и имеющие высокий уровень доказательности, не позволят в полной мере осуществлять практику, основанную на доказательствах. В такой ситуации полезно обратиться к результатам метаанализа всех РКИ по применению ИАПФ и БРА.

В начале 2013 г. в «Journal American College Cardiology» были опубликованы результаты метаанализа РКИ, цель которого состояла в сравнительной оценке эффективности приема ИАПФ и БРА для профилактики осложнений ССЗ [2], которую оценивали по основному комбинированному показателю смертности от осложнений ССЗ, частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта.

В анализ было включено 26 двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, в ходе выполнения которых определяли эффективность применения ИАПФ или БРА. В целом в такие РКИ были включены 108 212 участников, у которых не было признаков сердечной недостаточности (СН), обусловленной нарушением систолической или диастолической функции сердца. Анализ выполнялся в соответствии с правилами выполнения метаанализов PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [3], что подтверждает его высокое методическое качество.

Результаты анализа свидетельствовали о том, что прием ИАПФ по сравнению с плацебо приводил к статистически значимому снижению комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты развития ИМ или инсульта (отношение шансов – ОШ 0,830, 95% доверительный интервал – ДИ 0,744–0,927;  $p=0,001$ ), а также снижению риска развития ИМ (ОШ 0,811, 95% ДИ 0,748–0,879;  $p<0,001$ ) и инсульта (ОШ 0,796, 95% ДИ 0,682–0,928;  $p<0,004$ ), а также общей смертности (ОШ 0,908, 95% ДИ 0,845–0,975;  $p=0,008$ ), риска развития новых случаев СН (ОШ 0,789, 95% ДИ 0,686–0,908;

$p=0,001$ ) и новых случаев сахарного диабета – СД (ОШ 0,851, 95% ДИ 0,749–0,965;  $p<0,012$ ) [2].

Применение БРА также приводило к статистически значимому, но менее выраженному по сравнению с ИАПФ снижению комбинированного показателя (ОШ 0,92, 95% ДИ 0,869–0,975;  $p=0,005$ ) и статистически значимому снижению риска развития инсульта (ОШ 0,90, 95% ДИ 0,830–0,977;  $p=0,011$ ), и новых случаев СД (ОШ 0,855, 95% ДИ 0,98–0,915;  $p<0,001$ ).

### Оптимальная тактика лечения артериальной гипертонии в реальной практике

Попробуем ответить на вопрос, применение каких препаратов считается предпочтительным в соответствии с последним вариантом Европейских клинических рекомендаций по ведению больных артериальной гипертонией (АГ) [4]. В первую очередь следует отметить, что авторы рекомендаций подтвердили обоснованность ранее высказанного положения о том, что положительный эффект антигипертензивной терапии обусловлен снижением уровня артериального давления (АД) как таковым и в целом не зависит от препарата, с помощью которого достигается такое снижение. Кроме того, было подчеркнuto, что результаты наиболее крупных метаанализов РКИ не указывали на клинически значимые различия в эффективности применения антигипертензивных препаратов (АГП), относящихся к разным классам [5–7]. Таким образом, в последнем варианте клинических рекомендаций подтверждено мнение экспертов о том, что диуретики,  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), антагонисты кальция (АК), ИАПФ и БРА могут применяться в качестве начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии как изолированно, так и в сочетании с другими препаратами, снижающими АД [4].

Учитывая такой подход к выбору АГП, особую роль начинают играть БРА. Постараемся ответить почему.

### Роль БРА в качестве АГП первого ряда

Для оценки роли АГП и/или определенных препаратов в лечении АГ может быть полезным обращение не только к результатам крупных РКИ, но и данным, полученным в ходе выполнения крупных и хорошо организованных обсервационных исследований, поскольку условия выполнения таких исследований в большей степени соответствуют реальной клинической практике. Характеристики участников РКИ часто не отражают таковые больных, наблюдающихся в условиях реальной практики [8–11]. Считается, что в ходе выполнения клинических исследований искусственно преувеличены данные о частоте длительного продолжения приема АГП. Например, по данным, полученным в исследовании ALLHAT, частота соблюдения предписанного режима терапии при использовании любого из исследуемых препаратов через 1 год после рандомизации достигала 96%, в то время как в ходе выполнения обсервационных исследований такая частота составляла от 5 до 75% [12–15]. Такие различия могут приводить к преувеличению роли исследуемой терапии у больных, которые в реальной клинической практике не будут соблюдать так точно режим предписанной терапии. Именно поэтому, по мнению экспертов, при создании клинических рекомендаций представляется важным учитывать не только результаты крупных РКИ, но и обсервационных исследований, выполненных в условиях реальной клинической практики [13–15].

Как и РКИ, обсервационные исследования часто планируются для оценки эффективности и переносимости терапии в группах больных с определенными характеристиками, в частности у больных АГ, СД или болезнью почек [16–22]. Однако лишь в ходе выполнения небольшого числа исследований оценивалась эффективность терапии у широкого круга больных, которые

наблюдаются в реальной клинической практике. Относительно недавно было выполнено наблюдательное исследование THIN (Health Improvement Network) для оценки эффективности применения разных АГП у больных, которые наблюдались в условиях первичного звена здравоохранения Соединенного Королевства [23–25]. В ходе выполнения этого исследования было установлено, что у больных, которым назначали БРА либо в виде монотерапии, либо в сочетании с другими АГП, чаще достигался и поддерживался целевой уровень АД по сравнению с больными, у которых применялись АГП, относящиеся к другим классам [23–25].

Не меньший интерес представляют и результаты крупного ретроспективного наблюдательного исследования, которое было выполнено, чтобы оценить антигипертензивную эффективность монотерапии БРА и препаратами, относящимися к другим классам, эффективность комбинированной терапии, включавшей и не включавшей БРА, а также частоту продолжения применения такой терапии в реальной практике первичного звена здравоохранения Канады [26, 27].

Кроме того, в ходе выполнения исследования предполагалась оценка частоты развития осложнений ССЗ при применении разной тактики антигипертензивной терапии. Исследование выполнялось с использованием базы данных SWO (South Western Ontario). В него были включены данные о более чем 170 тыс. больных АГ 18 лет и старше с уровнем систолического (САД) и/или диастолического АД (ДАД) выше 140 и 90 мм рт. ст. соответственно, которые начали прием АГП в 2005 г. и продолжали его в течение 9 мес и более [27]. В исследовании не включали больных СД с уровнем АД >180/110 мм рт. ст. и вторичным характером АГ. Анализировали ежегодные результаты измерения АД. В ходе выполнения анализа сравнивали долю больных, у которых был достигнут целевой уровень АД (<140/90 мм рт. ст.) через 3, 6 и 9 мес после начала моно- или комбинированной терапии, включающей или не включающей БРА, а также выполняли дополнительный анализ для оценки такого показателя при использовании моно- или комбинированной терапии, включающей ирбесартан или другие БРА.

Помимо этого оценивали частоту продолжения приема назначенной терапии через 1, 2, 3 и 4 года наблюдения. В ходе такого анализа сравнивали частоту продолжения приема назначенной антигипертензивной монотерапии БРА, ИАПФ, ирбесартаном и лозартаном. Сравнивали также частоту продолжения терапии БРА и сочетанного приема ИАПФ и гидрохлоротиазида (ГХТЗ), ирбесартана и сочетанного приема лозартана и ГХТЗ, БРА в сочетании с диуретиком и ИАПФ в сочетании с АК.

Развитие осложнений ССЗ (первого такого осложнения, развившегося в ходе наблюдения) оценивали у каждого больного в течение 5 лет наблюдения. В ходе анализа учитывали частоту развития таких осложнений ССЗ, как инсульт, ИМ, застойная СН, заболевание периферических сосудов, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий или преходящее нарушение мозгового кровообращения. Информацию о развитии таких исходов брали из истории болезни, полученной при выписке больных из стационара. Переносимость терапии, а также частоту развития побочных эффектов не оценивали в базах данных, поскольку такая информация на учитывалась специально в ходе исследования и ее включение в анализ могло сопровождаться систематической ошибкой.

В целом 10 120 больных начали монотерапию АГП и продолжали ее в течение не менее 9 мес. К европеоидной расе относились 90% больных. Средний возраст достигал 65 лет, 41% мужчины. Средняя масса тела составляла 81,3 кг, а средний исходный уровень АД достигал 149/84 мм рт. ст. Не отмечено статистически

значимых различий между больными, которые применяли АГП разных классов, по возрасту, полу и исходному уровню АД.

После 9 мес монотерапии доля больных, у которых был достигнут целевой уровень АД в группе БРА, ИАПФ, АК,  $\beta$ -АБ и диуретиков составляла 28, 27, 26, 21 и 19% соответственно. Причем различия по этому показателю между группой БРА и другими группами достигали уровня статистической значимости только для сравнения с  $\beta$ -АБ и диуретиками ( $p=0,002$  и  $0,001$  соответственно). В ходе анализа данных о больными, которые принимали БРА, было установлено, что за счет монотерапии ирбесартаном, лозартаном, валсартаном и кандесартаном целевой уровень АД был достигнут у 38, 32, 19 и 25% больных соответственно. Причем во всех случаях различия между группой ирбесартана и другими сартанами по этому показателю были статистически значимыми ( $p=0,01$ ,  $0,001$  и  $0,001$  для сравнения между применением ирбесартана и лозартана, валсартана и кандесартана соответственно).

В целом комбинированная терапия применялась у 6160 больных и во всех случаях включала БРА или ИАПФ. В момент начала терапии не отмечалось статистически значимых различий между группами применения комбинированной терапии, основанной на приеме БРА или ИАПФ и группами применения комбинированной терапии, основанной на использовании диуретика, по исходному уровню САД и ДАД. Частота достижения целевого уровня АД в группе двухкомпонентной антигипертензивной терапии, которая включала БРА, и группе такой терапии, в которую БРА не включался, достигала 39 и 31% соответственно ( $p=0,004$ ). При анализе эффективности комбинированной терапии, содержащей ГХТЗ, было установлено более частое достижение целевого уровня АД при сочетании БРА с ГХТЗ по сравнению с сочетанным приемом ИАПФ и ГХТЗ, БРА с АК и ИАПФ с АК: частота достижения целевого уровня АД в таких случаях достигала 35, 30, 32 и 28% соответственно ( $p=0,006$ ;  $0,03$  и  $0,001$  соответственно для сравнения с сочетанным приемом БРА и ГХТЗ).

В целом 3514 больных применяли двух- или трехкомпонентную антигипертензивную терапию, которая включала БРА. В момент начала терапии группы больных, применяющих такую терапию, статистически значимо не различались по уровню САД и ДАД. При сравнении эффективности такой терапии с использованием разных БРА было установлено, что частота достижения целевого уровня АД при использовании ирбесартана, лозартана, валсартана и кандесартана составляла 48, 42, 42, и 41% соответственно ( $p=0,001$  для всех сравнений с комбинированной терапией, содержащей ирбесартан).

После 4 лет терапии частота продолжения терапии статистически значимо не различалась между группами монотерапии БРА, АК и диуретиками, но была выше при использовании ИАПФ и  $\beta$ -АБ (такая частота для применения препаратов, относящихся к указанным классам, достигала 78, 78, 79, 91 и 84% соответственно). Результаты сравнения эффектов такой терапии в зависимости от применения определенных БРА не выявили статистически значимых различий между применением ирбесартана и лозартана в виде монотерапии (75% для обоих препаратов). Частота продолжения терапии в течение 4 лет при использовании комбинированной терапии в целом была выше, чем при монотерапии. Такая частота не различалась статистически значимо для большинства сочетаний препаратов и достигала от 96% при сочетанном использовании БРА и диуретика до 82% – при сочетанном приеме ИАПФ и АК. В ходе выполнения анализа с учетом приема определенного БРА отмечалась статистически значимо более высокая частота продолжения сочетанного приема ирбесартана и ГХТЗ по сравнению с сочетанным применением

лозартана и ГХТЗ, которая достигала 96 и 73% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Частота развития осложнений ССЗ в целом оценивалась у 53 064 больных, которые принимали БРА, ИАПФ или АК в виде монотерапии или двухкомпонентной терапии. У больных, которые применяли БРА, либо в виде монотерапии, либо в составе комбинированной терапии, отмечалось статистически значимо меньшее число осложнений ССЗ по сравнению с больными, которые принимали терапию, основанную на использовании ИАПФ или АК (частота развития таких исходов достигала 4,3; 7,0 и 11,0% соответственно;  $p < 0,001$ ). Результаты анализа, выполненного с учетом приема определенных БРА, свидетельствовали о том, что доля больных с развившимися осложнениями ССЗ в группе ирбесартана, лозартана, валсартана и кандесартана достигала 3; 4,6; 5 и 5% соответственно; причем такие различия достигали уровня статистической значимости ( $p = 0,02$ ). При использовании двухкомпонентной терапии, включавшей ГХТЗ, применение в составе такой терапии ирбесартана по сравнению с лозартаном сопровождалось статистически значимо меньшей частотой развития осложнений ССЗ (7,3 и 10,5% соответственно;  $p < 0,01$ ).

Таким образом, в реальной клинической практике частота достижения целевого уровня АД у больных АГ была выше при применении БРА по сравнению с  $\beta$ -АБ или диуретиком. Кроме того, прием БРА по сравнению с ИАПФ или АК сопровождался меньшей частотой развития осложнений ССЗ.

Результаты исследования свидетельствовали не только о более высокой частоте достижения целевого уровня АД при использовании ирбесартана по сравнению с другими сартанами в виде монотерапии, но и о более высокой эффективности комбинированной терапии, если в состав такой терапии был включен ирбесартан. Данные, полученные в ходе исследования, указывают на то, что при использовании двух- и трехкомпонентной антигипертензивной терапии, включавшей ирбесартан, и в особенности при сочетании ирбесартана и ГХТЗ, частота достижения целевого уровня АД была статистически значимо выше, чем такая частота, отмеченная на фоне применения двух- или трехкомпонентной терапии, которая была основана на использовании лозартана, валсартана или кандесартана [26]. Результаты этого крупного обсервационного исследования подтверждают и данные, полученные при наблюдении в течение 2 лет за участниками исследования THIN (Health Improvement Network) [25], которые указывали на более выраженное снижение АД при использовании терапии, основанной на приеме ирбесартана, по сравнению с другими БРА, независимо от того, применялся ирбесартан в виде монотерапии или в сочетании с ГХТЗ [24].

Сходные данные были получены и в ходе выполнения исследования COSIMA (Comparative Study of Efficacy of Irbesartan/HCTZ with Valsartan/HCTZ Using Home Blood Pressure Monitoring in the Treatment of Mild-to-Moderate Hypertension) по сравнительной оценке приема ирбесартана в сочетании с ГХТЗ и валсартана в сочетании с ГХТЗ в течение 8 нед с использованием домашнего мониторинга АД у больных слабовыраженной или умеренной АГ в отсутствие достаточной ответной реакции на прием ГХТЗ по 12,5 мг/сут [28]. Результаты этого исследования свидетельствовали о статистически значимо более выраженном снижении САД и ДАД при сочетанном приеме 150 мг ирбесартана и 12,5 мг ГХТЗ по сравнению с применением 80 мг валсартана и 12,5 мг ГХТЗ: снижение САД при использовании такой терапии достигало 13 и 10,6 мм рт. ст. соответственно ( $p = 0,0094$  для сравнения между группами), а ДАД – 9,5 и 7,4 мм рт. ст. соответственно ( $p = 0,0007$  для сравнения между группами). Сходные данные были получены и в

ходе выполнения другого исследования, включавшего больных слабовыраженной или умеренной АГ [29]. Результаты этого исследования также свидетельствовали о более выраженном снижении ДАД, измеренного с помощью 24-часового АД-мониторирования, при сочетанном применении ирбесартана и ГХТЗ по сравнению с приемом лозартана в сочетании с ГХТЗ, которое достигало 10,5 и 6,1 мм рт. ст. соответственно ( $p = 0,001$  для сравнения между группами). В целом результаты таких исследований позволяют предположить о различиях в антигипертензивной эффективности БРА, а также о необоснованности экстраполяции данных, полученных для одного БРА, в частности ирбесартана, на другие препараты, относящиеся к этому классу.

## Заключение

Имеются достаточно убедительные доказательные основы применения ИАПФ и БРА у широкого круга больных с высоким риском развития осложнений ССЗ. Очевидно, что препаратами первого ряда для профилактики развития тяжелых осложнений ССЗ среди средств, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, были и остаются ИАПФ. Однако в качестве АГП применение БРА во многих случаях предпочтительнее. Причем не только в связи с эффективным снижением АД, но и очень хорошей переносимостью, что существенно повышает степень соблюдения предписанного режима терапии. Результаты обсервационных исследований позволяют предположить, что среди БРА применение ирбесартана в реальной клинической практике наиболее эффективно как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими средствами и сопровождается наибольшей частотой достижения целевого уровня АД, которая остается одним из главных критериев эффективности АГП.

## Литература

1. Берткин АЛ, Скотников АС. Клинико-фармакологические ниши сартанов в терапии коморбидных больных. *Клиническая фармакология* 2013; 2. Available at: [www.lvrach.ru/2013/02/15435637/](http://www.lvrach.ru/2013/02/15435637/)
2. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 131–42.
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 1006–12.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz 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: 2159–219.
5. 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 to expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
6. 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 overview of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410–19.
7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overview of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
8. Chassin MR. Is healthcare ready for Six Sigma quality? *Milbank Q* 1998; 76: 510, 565–91.
9. Mancia G. Role of outcome trials in providing information on antihypertensive treatment: importance and limitations. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1–7.
10. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A et al. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318: 527–30.
11. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J Hypertens* 2005; 23: 1113–20.
12. Cardinal H, Monfared AA, Dorais M, Le Lorier J. A comparison is on between persistence to therapy in ALLHAT and in every day clinical practice: a generalizability issue. *Can J Cardiol* 2004; 20: 417–21.
13. Craig P, Dieppe P, Macintyre S et al. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ* 2008; 337: a1655.

14. Hamman EL. Randomized clinical trials and observational studies: guidelines for assessing respective strengths and limitations. *JACC Cardiovasc Int* 2008; 1: 211–7.
15. Ligthelm RJ, Borzi V, Gumprecht J et al. Importance of observational studies in clinical practice. *Clin Ther* 2007; 29 (Spec. No): 1284–92.
16. Bramlage P, Pittrow D, Kirch W. The effect of irbesartan in reducing cardiovascular risk in hypertensive type 2 diabetic patients: an observational study in 16,600 patients in primary care. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1625–31.
17. Bramlage P, Schonrock E, Odoj P. Metabolic effects of an AT<sub>1</sub>-receptor blockade combined with HCTZ in cardiac risk patients: a non interventional study in primary care. *BMC Cardiovasc Dis* 2008; 8: 30.
18. Kintscher U, Bramlage P, Paar WD et al. Irbesartan for the treatment of hypertension in patients with the metabolic syndrome: a subanalysis of the Treatto Targetpost authorization survey. Prospective observational, two armed study in 14,200 patients. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 12.
19. Mann R, Mackay F, Pearce G et al. Losartan: a study of pharmacovigilance data on 14,522 patients. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 551–7.
20. Morales-Olivas FJ, Aristegui I, Estan L et al. The KARTAN study: a postmarketing assessment of irbesartan in patients with hypertension. *Clin Ther* 2004; 26: 232–44.
21. Robles NR, Martin-Agueda B, Lopez-Munoz F, Alamo C. Effectiveness of eprosartan in diabetic hypertensive patients. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 27–31.
22. Strutz F, Bramlage P, Paar WD. Effect of three months' treatment with irbesartan on blood and pulse pressure of hypertensive type 2 diabetic patients: open, observational study in 31,793 patients. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1433–40.
23. Sharplin P, Beckham C, Televantou F, Chamberlain G. Early vs. late usage of angiotensin receptor blockers in the antihypertensive treatment pathway. Presented at American Society of Hypertension; May 14–17, 2008; New Orleans, LA.
24. Sharplin P, Beckham C, Televantou F, Chamberlain G. An analysis of the antihypertensive effectiveness of ARBs vs. ACE inhibitors. Presented at International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; November 8–11, 2008; Athens, Greece.
25. Sharplin P, Chamberlain G, Beckham C, Wisniacki N. Antihypertensive effect of angiotensin receptor blockers vs. other classes of antihypertensives in UK primary care. Presented at American College of Cardiology; March 29 – April 1, 2008; Chicago, IL.
26. Petrella RJ, Charki M. An analysis of the antihypertensive effectiveness of combination therapies containing ARBs versus ACE inhibitors. Presented at ISPOR 12th Annual European Congress; October 24–27, 2009; Paris, France. Poster PCV21.
27. Petrella R, Michailidis P. Retrospective analysis of real-world efficacy of angiotensin receptor blockers versus other classes of antihypertensive agents in blood pressure management. *Clin Ther* 2011; 33: 1190–203.
28. Bobrie G, Delonca J, Moulin C et al. A home blood pressure monitoring study comparing the antihypertensive efficacy two angiotensin II receptor antagonist fixed combinations. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1482–8.
29. Neutel JM, Smith D. Ambulatory blood pressure comparison of the anti-hypertensive efficacy of fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide and losartan/hydrochlorothiazide in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Int Med Res* 2005; 33: 620–31.

— \* —