proLékaře.cz | 13.7.2025

Trvanie účinku, dôležitá vlastnosť antihypertenzívnych liekov

Rainer Düsing

Medizinische Klinik und Poliklinik Bonn, Nemecko

Abstrakt
Pri liečbe hypertenzie sú dostupné rôzne lieky. Tradične sú charakterizované spôsobom účinku, napr. diuretiká, ACE-inhibítory, antagonisti angiotenzínových receptorov, blokátory vápnikových kanálov. Ich prognostický efekt je podobný, napriek výrazne odlišným mechanizmom zníženia krvného tlaku. Viedlo to ku konsenzu, že samotné zníženie krvného tlaku pomocou antihypertenzívnej liečby je hlavným sprostredkovateľom kardiovaskulárnej ochrany. Trvanie účinku môže byť ďalším dôležitým aspektom, ktorý charakterizuje antihypertenzívny liek. Väčšina dostupných liekov, ktoré sa užívajú raz denne, dostatočne znižuje TK počas obdobia 24 hodín. Nonkompliancia k antihypertenzívnej liečbe môže značne predĺžiť interval dávkovania, keď je užitie lieku oneskorené alebo dokonca vynechané. V klinických štúdiách s elektronickým liekovým monitorovaním, približne bolo 10 % plánovaných dávok vynechaných v ktorýkoľvek deň a takmer polovica z týchto opomenutí bola súčasťou niekoľkých dní. Lieky s predĺženým intervalom dávkovania a súčasne s predĺženým účinkom vystupujú ako tolerantné lieky (forgiving drugs), ktoré napriek nepravidelnému užívaniu poskytujú terapeutické krytie. Prítomný prehľad sa zameriava na tento dôležitý aspekt antihypertenzívnej liečby a poukazuje na skutočnosť, že okrem tiazidového diuretika chlórtalidónu a blokátora vápnikového kanála amlodipínu, je takisto charakteristický predĺženou účinnosťou, teda toleranciou priamy inhibítor renínu aliskirén.

Kľúčové slová: aliskirén – antihypertenzívne lieky – kompliancia – trvanie účinku – tolerancia

Úvod

Hypertenzia je dobre uznávaným rizikovým faktorom kardiovaskulárnych a renálnych ochorení. Zatiaľ čo zvýšenie krvného tlaku (TK) je spojené s väčšou morbiditou a mortalitou, množstvo intervenčných štúdií ukázalo, že zníženie TK s rôznymi druhmi antihypertenzívnych liekov redukovalo tak morbiditu ako aj mortalitu [1–3]. Bežne predpisované antihypertenzívne lieky: tiazidové diuretiká, betablokátory, blokátory vápnikových kanálov (CCB), ACE-inhibítory (ACEI), blokátory angiotenzínových receptorov (ARB) a nedávno predstavený priamy inhibítor renínu (DRI) aliskirén, znižujú TK rôznymi mechanizmami účinku [1–4].

Diuretiká zvyšujú renálnu exkréciu NaCl a vody, čím znižujú extracelulárny tekutinový objem. Mechanizmus prepojenia objemových zmien s pretrvávajúcim znížením TK je stále nedostatočne pochopený [5,6]. Hlavný antihypertenzívny účinok betablokátorov môže byť sprostredkovaný redukciou srdcového výdaja. Niektorí zástupcovia majú ďalšie účinky na periférnu vaskulatúru a plazmovú renínovú aktivitu [7]. CCB redukujú cievny tonus, čiže cievnu rezistenciu, blokovaním vápnikového influxu do hladkých svalových buniek cez takzvané L-kanály [8]. Ďalšie tri skupiny liekov znižujú aktivitu renín-angiotenzínového systému (RAS) a celkovú periférnu cievnu rezistenciu. Posledné tri zmienené skupiny sa výrazne odlišujú farmakologickým pôsobením. ACEI brzdia konverziu dekapeptidu angiotenzínu I na oktapeptid angiotenzín II a súčasne redukujú odbúravanie niektorých peptidových hormónov ako kinínov a substancie P. ARB na rozdiel od nich bránia naviazaniu angiotenzínu II na jeho hlavný receptor (typ 1) a môžu v rovnakom čase zvýšiť stimuláciu iných (napr. typ 2) angiotenzínových receptorov. Priamy inhibítor renínu vstupuje do RAS skôr a môže tak účinnejšie inhibovať tento dôležitý presorický systém [9].

Predpokladalo sa, že užitočný vplyv zníženia TK sa odlišuje v závislosti od použitého lieku. Táto predstava „účinku mimo kontroly TK" získala podporu so štúdiami, ktoré ukázali, že betablokátor atenolol je menej účinný v redukcii cievnych mozgových príhod v porovnaní s inými antihypertenzívami [10]. Avšak dáta relatívnej účinnosti nepreukázali jednoznačné od TK nezávislé odlišnosti na morbiditné a mortalitné endpointy pri diuretikách, CCB, ACEI a ARB. Preto začína prevládať názor, že tieto lieky vykazujú malé, ak vôbec nejaké rozdiely v ich možnom ochrannom vplyve na vážne dôsledky hypertenzie a že najdôležitejšie je samotné znižovanie TK [1–3,11,12]. Antihypertenzívne lieky okrem rozdielu v spôsobe účinku vykazujú zreteľnú odlišnosť vzhľadom na ich trvanie účinku. Doposiaľ heterogenita v trvaní účinku rôznych antihypertenzív vzbudzovala len malú pozornosť. Tento krátky prehľad vyvoláva otázku, či trvanie účinku antihypertenzíva môže mať zásadný význam pre výsledok dosiahnutý danou liečbou.

proLékaře.cz | 13.7.2025

Non-adherencia pri antihypertenzívnej liečbe

Napriek dostupnosti širokého spektra antihypertenzívnych liekov s dokázanou účinnosťou znižovať TK, dosiahnutie primeranej kontroly TK u hypertonikov zostáva náročné. V štatistikách American Heart Association z roku 2013 vedomosť o prítomnosti hypertenzie tvorilo 81,5 % všetkých hypertonikov, liečba 74,9 % a kontrola 52,5 % [13]. To by naznačovalo, že okolo 30 % všetkých liečených hypertonikov nedosahuje cieľové hodnoty TK. Prístupné informácie z iných krajín ukazujú, že percento liečených hypertonikov, ktorí dosahujú cieľové hodnoty, je dokonca nižšie ako udávané v USA [14]. Medzi mnohými faktormi, ktoré sa zúčastňujú na zlej kontrole TK, hrá kľúčovú úlohu pacientova adherencia na antihypertenzívnu liečbu (tj. miera užívanej medikácie v porovnaní s preskribovanou) [1].

Veľkosť non-adherencie bola nedávno preukázaná Vrijensom et al, ktorí uviedli elektronicky zostavený záznam dávkovania z 21 štúdií, v ktorých bolo 4 783 pacientov liečených jednou dennou dávkou antihypertenzív [15]. Podľa ich údajov, hlavný problém non-adherencie na antihypertenzíva je nevytrvanie v liečbe, čiže neoprávnené prerušenie liečby. Približne 10 % z pacientov, ktorí vytrvajú v liečbe a užívajú antihypertenzívum v jednej dennej dávke, vynechá v niektorý deň svoju dávku [15]. 42 % zo všetkých vynechaných dávok je záležitosťou len jedného dňa, 15 % vynechaných dávok sa týka dvoch dní po sebe a zvyšných 43 % sú opomenutia počas troch a viacerých dní po sebe [15].

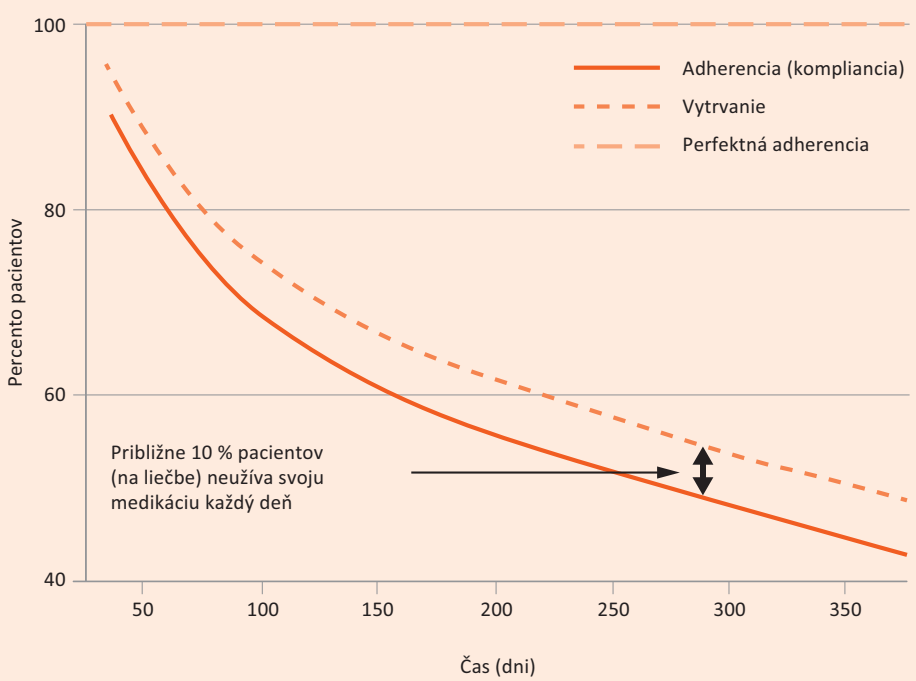
Slabá adherencia na antihypertenzívnu liečbu je multifaktoriálny problém, ktorý ovplyvňuje veľa liečených hypertonikov, a je jednou z hlavných príčin neuspokojivej kontroly TK [16–19]. Bolo testovaných niekoľko možností na zlepšenie adherencie, vrátane edukácie, motivácie pacienta a pripomienkových metód [20–22]. Avšak úspech týchto metód je nedostatočný a dá sa len ťažko kvantifikovať [22].

Pojem „tolerantný liek“

Antihypertenzívna medikácia užívaná raz denne (väčšinou ráno) má dávkový interval približne 24 hodín. Ak je liek užitý večer namiesto rannej dávky, dávkový interval je predĺžený na 36 hodín, pri vynechaní 1 dennej dávky je to 48 hodín, pri vynechaní 2 dávok za sebou je dávkovací interval 72 hodín. Podobné prerušenie dávkovania u ambulantných pacientov môže byť v skutočnosti prítomné s vyššou incidenciou, ako je to spomínané v klinických štúdiách [15–17].

Väčšina prístupných antihypertenzív súčasnosti je charakteristická svojím 12-hodinovým alebo kratším plazmatickým polčasom. Pri prerušení užívania lieku klesne koncentrácia v plazme pod efektívne rozmedzie, ktoré je funkciou liekovej farmakodynamiky,

Graf. Znázornenie časového priebehu nevytrvania a non-adherencie k antihypertenzívnej monoterapii [15]

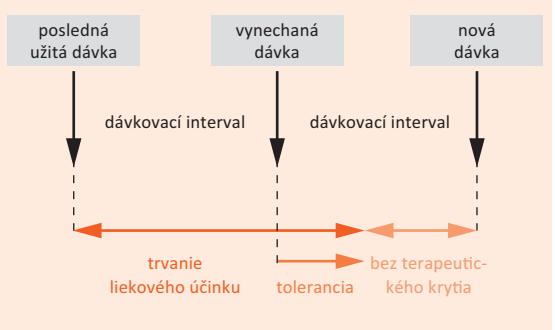


Približne polovica pacientov, ktorým bolo predpísané antihypertenzívum, ho prestala užívať v priebehu jedného roka (nevytrvanie v liečbe). 10 % pacientov, ktorí vytrvajú v terapii, neužívajú svoju terapiu denne [15].

proLékaře.cz | 13.7.2025

farmakokinetiky a miery predĺženia dávkovacieho intervalu. V roku 1996 bol predstavený pojem „tolerantný liek“ (forgiving drug) [16]. Základom tolerancie je vzťah medzi účinným trvaním lieku a preskribovaným dávkovacím intervalom (graf). Tolerancia je definovaná ako rozdiel medzi účinnosťou lieku v období vynechania dávky a preskribovaným dávkovacím intervalom (schéma) [16].

Schéma. Predstava liečebného krytia a liekovej tolerancie [16]



Pri vynechanej dávke určuje lieková tolerancia časový úsek s „terapeutickým krytím“ alebo bez neho, teda klinický dôsledok nepravidelného užívania liekov [16].

Je potrebné si uvedomiť, že tolerancia určitého lieku môže závisieť, mimo iných faktorov, od dávky. Vo všeobecnosti, stúpnutie tolerancie je spojené s vyššími dávkami daného lieku.

Tolerancia v kontexte intervenčných štúdií

Stupeň tolerancie určitého lieku môže byť prediktorom kardiovaskulárneho protektívneho vplyvu [23]. Dlho pôsobiaci dihydropyridín (CCB) amlodipín (polčas 35–50 hodín) [24], reprezentuje vhodný príklad lieku s vysokým stupňom tolerancie a dobre dokumentovanou redukciou kardiovaskulárneho rizika v niekoľkých intervenčných štúdiách s hypertenziou, ako napr. v Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [25] alebo vo Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial (VALUE) [26,27]. Tiazidový typ diuretika chlórtalidón (polčas 50 hodín) je ďalším liekom s dlhým trvaním účinku [28], ktorý bol dobre preukázaný v ALLHAT [25], v Hypertension Detection and Follow up Program (HDFP) [29], a v Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP) [30]. Kratšie pôsobiace tiazidové diuretiká ako hydrochlorotiazid a bendroflumetiazid sa preukázali v niekoľkých veľkých intervenčných morbiditných a mortalitných štúdiách s hypertenziou ako menej prospešné [31]. Kontrastujúcim príkladom je krátko pôsobiaci betablokátor atenolol [32,33], ktorý priniesol neuspokojivé výsledky v niekoľkých intervenčných štúdiách s hypertenziou [34,35]. Vyšší stupeň tolerancie amlodipínu a nižší stupeň tolerancie atenololu je podporený štúdiami, v ktorých sa skúmalo zhoršenie kontroly TK u hypertonikov po vynechaní obvyklej dávky [36].

Významné je, že výsledky boli získané z randomizovaných kontrolovaných štúdií, v ktorých je adherencia na medikáciu väčšia ako v klinickej praxi [17,37]. Výhoda liekov, ktoré tolerujú jeden alebo viac dní prerušenia liečby je tak väčšia v dennej klinickej praxi ako v kontrolovaných klinických štúdiách.

Okrem amlodipínu a chlórtalidónu, je tretím antihypertenzívom s predĺženým účinkom a vysokým stupňom tolerancie priamy inhibítor renínu aliskirén.

Priamy inhibítor renínu aliskirén: tolerantný liek

Okrem ACE-inhibície a blokády angiotenzínového receptora, renínová inhibícia reprezentuje novú, sľubnú možnosť blokovať RAS. Po viacerých neúspechoch vyvinúť vhodný liek so spomínaným mechanizmom účinku, bol nedávno schválený pre liečbu hypertenzie perorálny nonpeptidický renínový inhibítor aliskirén [4,38]. Prebiehajúce štúdie sa však skončili sklamaním [39]. Z časti je to spôsobené kvôli skutočnosti, že v štúdiách bol aliskirén pridaný k liečbe s ACEI alebo ARB so zámerom znížiť reziduálne riziko pacientov. Predchádzajúce morbiditné a mortalitné štúdie u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom alebo v období po infarkte myokardu priniesli pochybnosti ohľadom duálnej blokády RAS [40,41]. Nedávna metaanalýza 33 kontrolovaných randomizovaných štúdií so 68 405 pacientmi potvrdila zlyhanie duálnej blokády RAS pri redukcii mortality a pri zvýšení rizika nežiaducich účinkov ako hyperkaliémia, hypotenzia a obličkové zlyhanie v porovnaní s monoterapeutickou blokádou RAS [42].

Mimo svojho nového mechanizmu účinku je aliskirén vďaka svojmu dlhému plazmatickému polčasu nad 40 hodín charakteristický dlhým trvaním účinku [43–45]. Ďalšie vlastnosti aliskirénu ako pevná väzba v tkanivách a pravdepodobne aj na cieľovú molekulu renín, môžu prispieť k jeho dlhej účinnosti [45].

Niekoľko klinických štúdií upozorňuje na predĺženú účinnosť aliskirénu. V jednej štúdií bolo ešte 4 dni po ukončení terapie aliskirénom zachovaných približne 80 % účinku zníženia TK [46]. V dvojito zaslepenej porovnávacej štúdii aliskirénu s ramiprilom účinok na zníženie TK pretrvával u aliskirénu po vysadení terapie dlhšie ako u ramiprilu [47]. V randomizovanej dvojito zaslepenej štúdii aliskirén preukázal signifikantne dlhšie trvanie znižujúceho účinku na TK po vynechaní jednej dávky v porovnaní s ACE-inhibítorom ramiprilom a ARB irbesartanom [47]. V ďalšej dvojito zaslepenej štúdii efekt na zníženie TK aliskirénom bol väčší v porovnaní s ARB telmisartanom po vynechaní jednej dávky [36]. Aliskirén tiež preukázal väčší a dlhšie trvajúci znižujúci účinok na TK ako telmisartan počas 7-dňového vysadenia lieku [48].

Odhliadnuc od efektu na TK, časovo závislá účinnosť liekov pôsobiacich na RAS po vynechanej dávke môže

proLékaře.cz | 13.7.2025

Additional characteristics of aliskiren may contribute to its long efficacy such as the strong tissue binding characteristics, probably to the drug's target molecule, renin [45].

Several clinical studies underline the prolonged efficacy of aliskiren. In one study, approximately 80% of the BP-lowering effect with aliskiren was maintained even after 4 days of stopping active treatment [46]. Similarly, in a double-blind comparator study of aliskiren- and ramipril-based therapy, the BP-lowering effect was more prolonged after discontinuing aliskiren-based as compared to ramipril-based therapy [47]. In a randomized double-blind study, aliskiren demonstrated significant more sustained BP-lowering efficacy after a single missed dose as compared with the ACE inhibitor ramipril and the ARB irbesartan [47]. In yet another double blind study, the BP lowering efficacy of aliskiren was superior to the ARB telmisartan after a single missed dose [36]. Aliskiren also showed a greater and more sustained BP-lowering effect than telmisartan during a 7-day treatment withdrawal [48].

In addition to the effects on BP, the time-dependent efficacy of drugs acting on the RAS after missed doses can also be evaluated by measuring biomarkers such as plasma renin activity (PRA). Aliskiren significantly reduces PRA levels during treatment and this reduction is maintained following cessation of treatment for up to 2 weeks [46,50,51]. In the study cited above with sustained BP lowering of aliskiren even after 1 week treatment cessation persistent suppression of PRA on day 7 of the withdrawal period was also notable [48]. It appears legitimate, therefore, to postulate persistent RAS suppression as the main mechanism by which aliskiren exhibits its sustained BP-lowering effect.

In conclusion, aliskiren, in addition to its new mechanism of action can also be characterized as an agent with a remarkably long duration of action translating into a high degree of forgiveness. Whether these characteristics translate into clinical benefit, remains to be demonstrated.

Prof. Dr. med. Rainer Düsing
✉ **duesing@uni-bonn.de**

Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Deutschland
www.ukb.uni-bonn.de

Received for publication February 13, 2013
Accepted in revised form March 4, 2013

References | Literatúra

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al (for the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee). Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42(6): 1206–1252.

2. Mancia G, De BG, Dominiczak A, Cifkova R 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(6): 1105–1187.

3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27(11): 2121–2158.

4. Oh BH, Mitchell J, Herron JR et al. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. J Am Coll Cardiol. 2007; 49(11): 1157–1163.

5. Düsing R. Diuretika, Pharmakologie und therapeutischer Einsatz. Medizinisch-pharmakologisches Kompendium. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart 1986. ISBN 3–8047–0754–8.

6. Ernst M, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. N Engl J Med 2009; 361(22): 2153–2164.

7. Weber MA. The role of the new ß-blockers in treating cardiovascular disease. Am J Hypertens 2005; 18(Suppl 6): 169S-176S.

8. Elliott WJ, Ram CV. Calcium channel blockers. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011; 13(9): 687–689.

9. Frampton JE, Curran MP. Aliskiren: a review of its use in the management of hypertension. Drugs 2007; 67(12): 1767–1792.

10. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should ß-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366(9496): 1545–1553.

11. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. J Hypertens 2008; 26(7): 1282–2089.

12. MacMahon S, Neil B, Rodgers A et al. Commentary: The PROGRESS trial three years later: time for more action, less distraction. Br Med J 2004; 329(7472): 970–971.

13. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke Statistics-2013 update : A report from the American Heart Association. Circulation 2013; 127(1): e6-e245. Available from http\\: doi: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad.

14. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H et al. Hypertension Treatment and Control in Five European Countries, Canada, and the United States. Hypertension 2004; 43(1): 10–17.

15. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. Br Med J 2008; 336(7653): 1114–1117.

16. Urquhart J. Patient non-compliance with drug regimens: measurement, clinical correlates, economic impact. Eur Heart J 1996; 17(Suppl A): 8–15.

17. Métry JM, Meyer UA (Eds.). Drug Regimen Compliance: Issues in Clinical Trials and Patient Management. Wiley: New York 1999. ISBN 0–471–97122–7.

18. Costa FV. Compliance with antihypertensive treatment. Clin Exp Hypertens 1996; 18(3–4): 463–472.

19. Düsing R, Lottermoser K, Mengden T. Compliance with drug therapy - new answers to an old question. Nephrol Dial Transplant 2001; 16(7): 1317–1321.

20. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization: Geneva 2003.

21. Qureshi NN, Hatcher J, Chaturvedi N et al. Hypertension Research Group. Effect of general practitioner education on adherence to antihypertensive drugs: cluster randomised controlled trial. Br Med J 2007; 335(7628): 1030–1038.

22. Düsing R, Handrock R, Klebs S et al. Impact of supportive measures on drug adherence in patients with essential hypertension treated with valsartan; the randomized, open-label, parallel group study VALIDATE. J Hypertens 2009; 27(4): 894–901.

proLékaře.cz | 13.7.2025

byť ohodnotená meraním biomarkera – plazmovej renínovej aktivity (PRA). Aliskirén signifikantne znižuje hodnoty PRA počas terapie a toto zníženie pretrváva až 2 týždne po prerušení liečby [46,50,51]. V predchádzajúcej citovanej štúdii s pretrvávajúcim znížením TK aliskirénom bola zaznamená perzistujúca supresia PRA aj v siedmy deň, týždeň po vysadení terapie [48]. Zdá sa plauzibilné predpokladať, že perzistujúca supresia RAS je hlavným mechanizmom, ktorým aliskirén dosahuje pretrvávajúci efekt na zníženie TK.

Záverom môžeme povedať, že aliskirén, okrem svojho nového mechanizmu účinku, môže byť charakterizovaný ako liek s nezvyčajne dlhým trvaním účinku premietajúcim sa do vysokého stupňa tolerancie. Či sa tieto vlastnosti premietajú aj do klinického benefitu, zostáva predmetom ďalšieho skúmania.

Prof. Dr. med. Rainer Düsing
✉ **duesing@uni-bonn.de**

Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Deutschland
www.ukb.uni-bonn.de

Doručené do redakcie 13. februára 2013
Prijaté do tlače po recenzii 4. marca 2013

Reference | Literatúra

23. Osterberg LG, Urquhart J, Blaschke TF. Understanding forgiveness: minding and mining the gaps between pharmacokinetics and therapeutics. Clin Pharmacol Ther 2010; 88(4): 457–459.

24. The Latin American Hypertension Study (LAMHYST) Group. Antihypertensive efficacy of amlodipine and losartan after two 'missed' doses in patients with mild to moderate essential hypertension. J Int Med Res 2007; 35(6): 762–772.

25. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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 2002; 288(23): 2981–2997.

26. The VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363(9426): 2022–2031.

27. Weber MA, Julius S, Kjeldsen S et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. Lancet 2004; 363(9426): 2049–2051.

28. Riess W, Dubach UC, Burckhardt D et al. Pharmacokinetic studies with chlorthalidone (Hygroton) in man. Eur J Clin Pharmacol 1977(5); 12: 375–382.

29. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. JAMA 1979; 242(23): 2562–2571.

30. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265(24): 3255–3264.

31. Düsing R. Therapie der Hypertonie mit Diuretika: Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit (Efficacy, safety and tolerability of diuretics in the treatment of hypertension). Internist 2011; 52(12): 1484–1491.

32. Neutel JM, Smith DH, Ram CV et al. Application of ambulatory blood pressure monitoring in differentiating between antihypertensive agents. Am J Med 1993; 94(2): 181–187.

33. Kostis JB. ß-blocker duration of action and implications for therapy. Am J Cardiol 1990; 66(16): 60G-62G.

34. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364 (9446): 1684–1689.

35. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should ß-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366(9496):1545–1553.

36. Düsing R, Brunel P, Baek I et al. Sustained blood pressure-lowering effect of aliskiren compared with telmisartan after a single missed dose. J Clin Hypertens (Greenwich) 2013; 15(1): 41–47.

37. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. Clin Exp Hypertens 1999; 21(5–6): 973–985.

38. Wood JM, Maibaum J, Rahuel J et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. Biochem Biophys Res Commun 2003; 308(4): 698–705.

39. The ALTITUDE Investigators. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2012; 367(23): 2204–2213.

40. The VALIANT Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349(20): 1893–1906.

41. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358(15): 1547–1559.

42. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. Br Med J 2013; 346: f360. Available from http\\: doi: 10.1136/bmj.f360.

43. Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C et al. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. Hypertension 2002; 39(1): e1-e8. Available from http\\: doi:10.1161/hy0102.102293.

44. Vaidyanathan S, Jarugula V, Dieterich HA et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of aliskiren. Clin Pharmacokinet 2008; 47(8): 515–531.

45. Boschmann M, Nussberger J, Engeli S et al. Aliskiren penetrates adipose and skeletal muscle tissue and reduces renin-angiotensin system activity in obese hypertensive patients. J Hypertens 2012; 30(3): 561–566.

46. Oh BH, Mitchell J, Herron JR et al. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. J Am Coll Cardiol 2007; 49(11): 1157–1163.

47. Andersen K, Weinberger MH, Egan B et al. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. J Hypertens 2008; 26(3): 589–599.

48. Palatini P, Jung W, Shlyakhto E et al. Maintenance of blood-pressure-lowering effect following a missed dose of aliskiren, irbesartan or ramipril: results of a randomized, double-blind study. J Hum Hypertens 2010; 24(2): 93–103.

49. Düsing R, Brunel P, Baek I et al. Sustained decrease in blood pressure following missed doses of aliskiren or telmisartan: the ASSERTIVE double-blind, randomized study. J Hypertens 2012; 30(5): 1029–1040.

50. Herron J, Mitchell J, Oh B. The novel renin inhibitor aliskiren is not associated with rebound effects on blood pressure or plasma renin activity following treatment withdrawal. J Clin Hypertens 2006; 5(Suppl A): A86-A87.

51. Williams B, Baschiera F, Lacy PS et al. Blood pressure and plasma renin activty responses to different strategies to inhibit the reninangiotensin-aldosterone system during exercise. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2013; 14(1): 56–66.