

Kombinační léčba hypertenze se zaměřením na fixní kombinace

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.^{1,2}, MUDr. Hana Nechutová, Ph.D.¹, MUDr. Jan Novák¹, MUDr. Ivan Řiháček, Ph.D.¹

¹II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně a LF MU

²Mezinárodní centrum klinického výzkumu FN u sv. Anny v Brně

Pacienti s hypertenzí mají významně vyšší riziko kardiovaskulárních onemocnění. Snahou, která se nám daří jen omezeně, je snížit riziko dosažením cílových hodnot krevního tlaku. Kombinační léčba je považována za nejvýhodnější strategii při nedostatečné kontrole arteriální hypertenze. Jde především o dosažení adice/synergie terapeutického účinku dvou či více léčivých látek s odlišným mechanismem účinku při využití nižších dávek jednotlivých komponent. V léčbě hypertenze nemáme v posledních letech žádnou novou skupinu léků a monoterapií se nám daří dosáhnout cílových hodnot pouze u 30 % populace. Hlavní příčinou neúspěšné normalizace hodnot krevního tlaku (TK) je nedostatečné využívání kombinační léčby, především fixních kombinací, a na druhé straně nedostatečná compliance pacientů. Dvoj- a trojkombinace antihypertenziv jsou výhodné pro vyšší pokles TK a dále v udržení metabolické neutrality, ve snížení výskytu vedlejších účinků a zlepšení compliance pacientů.

Klíčová slova: antihypertenziva, dvojkombinace, trojkombinace, compliance, metabolická neutralita.

Combination therapy for hypertension with a focus on fixed combinations

Patients with hypertension have a significantly higher risk of cardiovascular disease. Efforts are made to reduce the risk by achieving target blood pressure levels, however with only limited success. Combination therapy is considered to be the best strategy in the setting of inadequate arterial hypertension control. The main goal is to achieve addition/synergy of the therapeutic effect of two or more medications with different mechanisms of action while using lower doses of the individual components. In recent years, no new class of drugs has become available in hypertension treatment and, with monotherapy, target levels can be achieved in only 30% of the population. The main reason for failure to normalize blood pressure levels is the under-utilization of combination therapy, particularly of fixed combinations, followed by poor patient compliance. Dual and triple combinations of antihypertensive drugs are beneficial in terms of a higher drop in blood pressure as well as in maintaining metabolic neutrality, reducing the rate of side effects, and improving patient compliance.

Key words: antihypertensive drugs, dual combination, triple combination, compliance, metabolic neutrality.

Úvod

Hypertenze představuje závažný zdravotnický problém s prevalencí 35–40% u dospělé populace (1, 2). Bohužel jako nejčastější kardiovaskulární (KV) onemocnění je stále nedostatečně kontrolována léčebnými postupy. Ke špatné kontrole hypertenze přispívá více faktorů, především nedostatečná compliance a nedostatečné používání kombinační léčby, zejména fixních kombinací.

V současné době máme při zahájení antihypertenzní léčby k dispozici pět základních skupin

antihypertenziv – diuretika, betablokátoři (BB), inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI), antagonisty receptorů AT1 pro angiotenzin II (AT1-blokátory, sartany) a blokátory kalciových kanálů (BKK). K dosažení účinné kontroly hypertenze je ovšem třeba až u 70 % pacientů podávat dva a více hypertenzních léků. V rozsáhlé metaanalýze 42 klinických studií bylo prokázáno, že zdvojnásobení dávky léku užívaného v monoterapii je až 5x méně účinné a vede častěji k výskytu nežádoucích účinků než přidání dalšího léku ji-

né skupiny (3). Vychází to ze složité a ještě málo poznané patofyziologie krevního tlaku a odlišné cesty působení jednotlivých tříd antihypertenziv. Podle doporučení České společnosti pro hypertenzi lze zahájit léčbu kombinací léčiv u pacientů s TK \geq 160/100 mmHg (4). V léčbě můžeme používat jak volné, tak fixní kombinace antihypertenziv.

Výhody fixní kombinace

K rozvoji hypertenze přispívá zvýšený objem krve v oběhu, hyperaktivita sympatiky, zvýšená



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc., miroslav.soucek@fnusa.cz
II. interní klinika LF MU a ICRC Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Interní Med. 2017; 19(2): 58–65
Článek přijat redakcí: 16. 1. 2017
Článek přijat k publikaci: 14. 3. 2017

periferní cévní rezistence, abnormální aktivita systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). U většiny hypertoniků přispívají k vysokému TK kumulativní účinky řady faktorů a výsledkem je, že se TK obtížně ovlivňuje (5). Včasné užití kombinační léčby hypertenze přináší včasnou kontrolu TK a snížení výskytu KV příhod (6). Léky ideální do kombinace jsou proto z různých lékových skupin, mají podobnou dobu účinku s obvyklým dávkováním 1x denně a nepůsobí pouze aditivně, ale i synergicky – vzájemně se potencují. Příkladem je použití kombinace diuretika, jež snižuje intravaskulární volum a aktivuje renin-angiotensin-aldosteronovou (RAA) osu a ACEI nebo AT1-blokátoru, které ji naopak tlumí. Podobně u BKK, který zvyšuje reninovou aktivitu, je logickou kombinací blokátor RAAS. Od fixní kombinace léčiv očekáváme v první řadě snížení počtu užitých tablet, což prokazatelně zvyšuje adherenci pacienta k léčbě, a to až o 25 % (7). Kombinace léčiv přináší i další výhody, jako menší výskyt nežádoucích účinků jednotlivých látek, např. deplece kalia u diuretik nebo otoků u amlodipinu. Velká populační studie s 210 000 nově léčenými pacienty prokázala dokonce významné snížení KV rizika při započetí léčby fixní kombinační léčbou proti léčbě dvěma samostatnými preparáty, a to o 11 % (8). Případnou nevýhodou může občas být obtížnější titrace léčby, proto jsou na trhu vítány kombinace s různými variantami síly jednotlivých složek. Nejnovější doporučené postupy ESH/ESC z roku 2013 podtrhly rychlejší odpověď většiny pacientů na kombinační léčbu, vyšší pravděpodobnost dosažení cílových hodnot TK u pacientů s vyšším TK a lepší adherenci k léčbě (9).

Kombinace inhibitoru RAAS (renin-angiotensin-aldosteronového systému) a diuretika

Kombinace ACEI a diuretika je velmi účinná a její použití je podepřeno několika velkými klinickými studiemi. Léky působí synergicky, blokátory RAAS mírní metabolické změny a brání aktivaci RAA osy navozené diuretikem (10).

Kdo z léčby především profituje, jsou zvláště starší pacienti, pacienti s izolovanou systolickou hypertenzí a pacienti se srdečním selháním.

Fixních kombinací blokátoru RAAS s diuretikem je na trhu dostatek a jejich využití významně zvyšuje adherenci a compliance pacientů s antihypertenzní léčbou. V rámci fixních kombinací můžeme zvolit dosud hojně využívaný hydrochlo-

rothiazid nebo novější a metabolicky neutrální indapamid. Většina nabízených fixních kombinací obsahuje jako diuretikum hydrochlorothiazid, který byl však v nedávných metaanalýzách podroben kritice z pohledu nepříznivého metabolického účinku na hladinu lipidů a inzulinovou rezistenci a rovněž z pohledu délky účinku. Kombinace s hydrochlorothiazidem, zvláště ve vyšší dávce, bychom neměli používat u pacientů s lačnou hyperglykemií, u pacientů s poruchou glukózové tolerance a s diabetem mellitem a u pacientů s hyperurikemií. Nežádoucí účinky hydrochlorothiazidu jsou závislé na dávce, je proto třeba preferovat nižší dávku (12,5 mg), která se při respektování kontraindikací jeví jako poměrně efektivní a bezpečná, ale méně účinná. V roce 2011 byla publikována zajímavá metaanalýza studií hodnotících účinnost hydrochlorothiazidu na hodnoty TK pomocí ambulantního 24hodinového měření. Výsledky metaanalýzy byly poměrně překvapivé, neboť u pacientů léčených hydrochlorothiazidem v dávkách 12,5–25 mg bylo dosaženo snížení systolického a diastolického TK v průměru pouze o 6,5/4,5 mmHg, což bylo ve srovnání s ostatními antihypertenzivy (ACEI, sartany, BB, BKK) výrazně méně (11).

Indapamid, sulfonamidové nethiazidové diuretikum, je dostupný ve fixní kombinaci s ACEI perindopilem v dávkách 0,625 mg; 1,25 mg a 2,5 mg, je tedy možné ho s výhodou v rámci fixní kombinace titrovat do maximální dávky 2,5 mg. Kromě saluretického dlouhodobého účinku má indapamid účinek také vazodilatační. Antihypertenzní účinek indapamidu trvá po dobu 24 hodin, neovlivňuje metabolismus lipidů ani glycidů, a to dokonce ani u pacientů s diabetem, kde podávání perindoprilu a indapamidu v kombinaci vedlo ke snížení mikro- a makrovaskulárních komplikací, rizika koronárních a renálních příhod a snížení KV i celkové mortality (ADVANCE) (12). U této kombinace bylo také prokázáno významné snížení rizika jak primárních, tak sekundárních cévních mozkových příhod (PROGRESS) (13). Kombinace se osvědčila také z hlediska snížení rizika fatálních mozkových příhod a úmrtí ze všech příčin u pacientů vyššího věku (studie HYVET) (14). Studie HYVET ukázala, že nemocní ve věku nad 80 let měli při léčbě založené na indapamidu (s ACEI jako lékem druhé volby) oproti placebo významně nižší výskyt srdečního selhání a nižší celkovou mortalitu. Na trhu jsou také dostupné fixní kombinace AT1-blokátoru a hydrochlorothiazid, pro případ, že pacient netoleruje ACEI.

Tab. 1. Využití dvojkombinace ACEI /AT1-blokátoru + sulfonamidové nethiazidové/ thiazidové diuretikum

Hypertenze starších osob, izolovaná systolická hypertenze
Stav po CMP (indapamid)
Hypertenze s hypertrofií levé srdeční komory
Hypertenze u DM 2. typu a nefropatie (indapamid při glomerulární filtraci > 0,5 ml/s/1,73 m ²)

Kombinace blokátoru RAAS s blokátorem kalciových kanálů

Nejvíce preferovanou kombinací je současné podávání BKK a ACEI. Kombinace ACEI nebo AT1-blokátorů a BKK je metabolicky neutrální, a je tedy vhodná i pro pacienty s diabetem mellitem, manifestní aterosklerózou, dyslipidemií a metabolickým syndromem. Studie ASCOT-BPLA prokázala lepší efekt kombinace amlodipin +/- perindopril a významně nižší riziko vzniku diabetu proti kombinaci thiazidového diuretika a atenololu (15). Publikované analýzy poukazují i na snížení individuální variability TK mezi jednotlivými kontrolami ve větvi léčené kombinací amlodipinu a perindoprilu a následné snížené riziko cévních mozkových příhod (16). Ve studii ACOMPLISH byla fixní kombinace benazeprilu a amlodipinu až o 20 % účinnější ve snížení počtu KV příhod, než kombinace benazeprilu s hydrochlorothiazidem (17). Ověřené jsou i další kombinace ACEI/BKK. U kombinace sartanu s BKK nemáme data z prospektivní studie, ale předpokládá se stejný efekt. AT1-blokátory (sartany) se využívají ve stejných indikacích jako ACEI s výhodou nižšího výskytu nežádoucích účinků a zlepšené dlouhodobé adherence k léčbě telmisartan/amlodipin (ONTARGET) (18). Nově se do léčby zavádí kombinace candesartan/amlodipin. Dvojkombinace ACEI/BKK nebo AT1-blokátor/BKK jsou nejčastěji využívanou kombinací především u pacientů s vysokým KV rizikem. Pro prokázanou renoprotektivitu ji volíme při léčbě pacientů s nefropatií, pro vazodilatační působení obou složek je výhodná pro pacienty s endoteliální dysfunkcí a rozvinutou aterosklerózou a dále pro pacienty se zvýšenou periferní rezistencí. Kombinaci trandolaprilu s verapamilem můžeme s výhodou použít u hypertenzních pacientů s potřebou zpomalení převodu AV uzlem při síňových tachyarytmiích, např. fibrilaci síní. Kalciový blokátor bývá ve vyšších dávkách v klinické praxi hůře snášen s výskytem perimaleolárních otoků, zarudnutí obličeje a bolestí hlavy. Ve fixní kombinaci dochází k jeho lepší

toleranci a při synergickém působení obou slo-
žek často stačí používat nižší dávky.

Tab. 2. Využití dvojkombinace ACEI/AT1-bloká-
toru + BKK

Hypertenze s vysokým kardiovaskulárním rizikem spojené s
■ manifestní aterosklerózou
■ nefropatií
■ metabolickým syndromem
■ diabetem mellitem

Kombinace ACEI/AT1-blokátor + BB

Tato kombinace je u hypertoniků využívána, pokud mají chronickou ischemickou chorobu srdeční, chronické srdeční selhání (metoprolol ZOK, bisoprolol, carvedilol, nebivolol). Jediná fixní kombinace u nás na trhu: Cosyrel (bisoprolol 5 mg + perindopril 5 mg, bisoprolol 5 mg + perindopril 10 mg možno obě síly půlit, bisoprolol 10 mg + perindopril 5 mg, bisoprolol 10 mg + perindopril 10 mg).

Kombinace ACEI a AT1-blokátorů

Tato kombinace nevede k dalšímu významnému snížení TK a neprokázal se ani pozitivní vliv na KV a renální příhody. Naopak bylo odhaleno zvýšené riziko nežádoucích účinků, jako je hyperkalemie a zvýšení kreatininu, proto není tato kombinace doporučována (studie ONTARGET) (18).

Kombinace BKK a BB

Kolem BB proběhla nedávno diskuze o jejich postavení v léčbě hypertenze. BB jsou účinná antihypertenziva, jsou pravděpodobně lepší v prevenci náhlé smrti a vzniku srdečního selhání, ale horší u diabetiků, v prevenci vzniku nového diabetu a navození regrese hypertrofie levé komory. NICE (National Institute for Clinical Excellence) BB zařadil až jako lék 4. volby (19). Bohužel atenolol v hypertenzních studiích zvýšil celkovou mortalitu, měl tentýž trend v KV mortalitě a vedl k vyššímu výskytu CMP (20). Vyšší výskyt CMP se prokázal i u starších hypertoniků ve srovnání s mladšími. Velká metaanalýza prokázala rovnost BB s ostatními antihypertenzivy a uzavřela, že nejdůležitější je snížení TK pro prevenci CMP (21). Těžiště použití BB v současné době v kombinaci léčbě je zejména u pacientů s manifestní ischemickou chorobou srdeční a/nebo chronickým srdečním selháním (metoprolol ZOK), případně s významnou dysfunkcí

levé srdeční komory. BB si nejsou všechny rovny a některé (atenolol) bohužel zvyšují jednak nežádoucí metabolické účinky, jednak koncentraci glykémie a lipidů. Lze použít carvedilol, nebivolol, bisoprolol. Můžeme je dále v této kombinaci využít u pacientů s rezistentní hypertenzí léčenou multikombinací s velkým množstvím podávaných tablet. V klinické praxi je nově využívána kombinace amlodipin s bisoprololem.

Kombinace blokátorů kalciových kanálů a diuretika

Jsou to skupiny s příbuznými vlastnostmi, takže jejich aditivní antihypertenzní účinek nebyl prokázán, ale tato kombinace byla úspěšně použita v několika velkých studiích, např. ve studii COPE (22). V současné době je registrována pouze kombinace amlodipinu 10 mg a indapamidu 2,5 mg.

Kombinace betablokátoru s diuretikem

V současné době jsou na trhu k dispozici dvě kombinace BB s diuretikem. Tato kombinace je zvláště z důvodu hydrochlorothiazidu s BB nižší generace problematická z důvodu zvýšeného rizika nežádoucích metabolických účinků a může být příčinou poruchy metabolismu lipidů a inzulínové senzitivity, např. při kombinaci atenololu s thiazidy. Podle současných guidelines není doporučována zvláště pro léčbu pacientů s metabolickým syndromem, zvýšenou lačnou glykemií a poruchou tolerance glukózy. Přesto existuje nezanedbatelná populace pacientů, kteří z dlouhodobého podávání BB profitují – např. pacienti po infarktu myokardu, pacienti s ischemickou chorobou srdeční a pacienti s potřebou regulace převodu AV uzlem při arytmiích v kombinaci s rezistentní hypertenzí. V zájmu zvýšení adherence této populace k léčbě bychom jistě uvítali racionální dvojkombinaci metabolicky neutrálního betablokátoru třetí generace a vhodného diuretika. Fixní kombinace nebivololu/hydrochlorothiazidu je již u nás registrována, nicméně zatím je na trhu nedostupná. V klinických studiích byla prokázána její dobrá účinnost a neutrální metabolický efekt (23, 24).

Kombinace thiazidového diuretika s kalium šetřícím diuretikem

Kombinace dvou diuretik – kalium šetřícího a kalium deplečnického je výhodná u pacientů s tendencí k elektrolytové dysbalanci a u pa-

cientů s arytmiemi. Nevýhodou je často příliš vysoká dávka hydrochlorothiazidu ve fixních kombinacích a následné negativní ovlivnění tolerance glukózy.

Trojkombinace antihypertenziv

Kombinace dvou antihypertenziv z různých lékových skupin snižuje TK účinněji než zdvojnásobení dávky jediného farmaka (25). I přes výhody dvojkombinace oproti monoterapii stále ještě nedokážou ani dvojkombinace antihypertenziv upravit TK u více než poloviny hypertoniků (26).

Výhody trojkombinace zhodnotila studie ADVANCE CCB. Přináší výsledky porovnání účinků randomizovaného podávání kombinace perindoprilu a indapamidu podskupinám nemocných definovaných užíváním BKK při vstupním vyšetření. Konkrétně bylo hodnoceno ovlivnění závažných KV příhod, úmrtí z KV příčin a celkové mortality (27). Aktivní léčba, perindopril/indapamid s užíváním BKK při vstupním vyšetření snížila relativní riziko úmrtí o 28 % oproti 5 % u nemocných bez BKK a o 14 % v celé populaci. Podobně i snížení relativního rizika závažných KV příhod dosáhlo hodnoty 12 % versus 6 % u osob užívajících, resp. neužívajících BKK při zařazení do studie, i když rozdíl nebyl statisticky významný. Ve studii ADVANCE CCB nebyla provedena podrobnější analýza podávaných BKK, a proto jsou velmi zajímavé výsledky nedávné studie PIANIST (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients) (28).

V této studii byla hodnocena antihypertenzní účinnost konkrétní trojkombinace perindopril/indapamid plus amlodipin u rizikových hypertoniků. Studie PIANIST byla observační otevřenou studií, do které bylo zařazeno celkem 4 731 nemocných s vysokým nebo velmi vysokým KV rizikem a hypertenzí, kteří nebyli dostatečně kontrolováni navzdory stávající antihypertenzní léčbě. Nemocní byli převedeni na léčbu kombinací s fixní dávkou perindoprilu 10 mg/indapamidu 2,5 mg při současném podávání amlodipinu. Cílových hodnot TK bylo dosaženo u 72 % nemocných, u 81 % dříve léčených ACEI s hydrochlorothiazidem a u 91 % nemocných léčených sartanem s hydrochlorothiazidem. Významného poklesu systolického i diastolického TK bylo dosaženo u všech nemocných bez ohledu na tíži hypertenze.

Téměř současně byly publikovány výsledky studie PAINT (Perindopril-Amlodipin plus Indapamide combination for controlled hypertension Non-intervention Trial), která hodnotila účinnost trojkombinační léčby perindoprilem, amlodipinem a indapamidem u nemocných s nekontrolovanou hypertenzí po předchozí antihypertenzní léčbě (29). Jednalo se také o 4měsíční, multicentrickou, prospektivní, observační, otevřenou studii, do které byli zařazeni nemocní, kteří přešli z předchozí antihypertenzní terapie na trojkombinaci perindopril/amlodipin/indapamid. Průměrný vstupní TK naměřený v ordinaci lékaře byl $158,1 \pm 13,0/92,6 \pm 8,8$ mmHg. Po čtyřech měsících se hodnoty TK snížily o $26,7 \pm 13,3/12,9 \pm 9,4$ mmHg ($p < 0,001$) (obr. 1). U 62 nemocných bylo provedeno ambulantní monitorování TK. U těchto nemocných se významně snížily hodnoty 24hodinového systolického i diastolického tlaku (obr. 2). Většina nemocných (74 %, resp. 80 %) dosáhla cílových hodnot ambulantního měření TK. Studie PIANIST a PAINT prokázaly účinnost trojkombinace perindopril arginin/indapamid/amlodipin u velké populace hypertoniků s vysokým a velmi vysokým rizikem, u nichž nebylo při předchozí léčbě dosaženo cílových hodnot TK. Tyto studie také potvrdily metabolickou neutralitu této trojkombinace, a dokonce i zlepšení celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů i glykemie (30). Trojkombinace antihypertenziv mohou zároveň snížit závažnost a incidenci nežádoucích příhod. Závažnost lze minimalizovat kombinováním antihypertenziv s navzájem se doplňujícími mechanismy účinku (31). Je prokázáno, že ACEI v kombinaci s BKK snižují incidenci tvorby otoků souvisejících s podáváním BKK a také vzniku hypokalemie spojenou s diuretiky. Nízkou incidenci příhod lze v této studii připisovat uvedeným specifickým mechanismům

účinku ACEI a dihydropyridinových BKK a také metabolické neutralitě indapamidu SR (32).

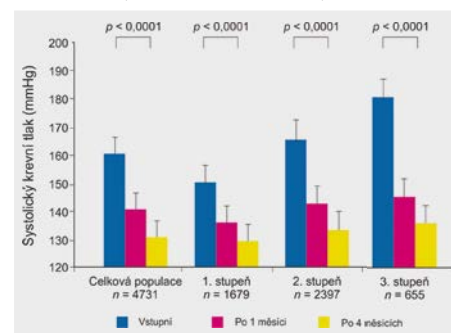
Dvojkombinace antihypertenziv se statinem

Až 70 % pacientů s hypertenzí má současně zvýšenou hladinu cholesterolu, která pacientům s hypertenzí zdvojnásobuje KV riziko. Bohužel, ani u hypertenze, ani u pacientů s hypercholesterolemií se nám nedaří dosáhnout cílových hodnot a u obou rizikových faktorů je významná noncompliance, jak k nefarmakologickým opatřením, tak k farmakologické léčbě. První důkazy o možné léčbě hypertenze a hypercholesterolemie současně přináší studie ASCOT-LLA (Lipid Lowering Arm). Kombinace atorvastatinu s modernější kombinovanou léčbou hypertenze vedla k významnému poklesu incidence nefatálního infarktu myokardu a úmrtí na podkladě ischemické choroby srdeční o 53 %, zatímco přidání atorvastatinu k diuretiku a BB nemělo téměř žádný význam. Přínos této trojkombinace byl potvrzen i po prodloužení studie o dalších 2,2 roku (33). Účinek trojkombinace statinu, ACEI a BKK byl také sledován v post-hoc analýze studie EUROPA, do níž byli zařazeni nemocní se stabilní ischemickou chorobou srdeční. Přidání perindoprilu nebo placebo pacientům léčeným BKK a hypolipidemikem ukázalo, že perindopril s BKK a statinem vedl k poklesu KV úmrtí, infarktu myokardu nebo srdeční zástavy o 46 %. Dále došlo v této skupině k poklesu celkové mortality o 58 %, a KV mortality dokonce o 71 % (34).

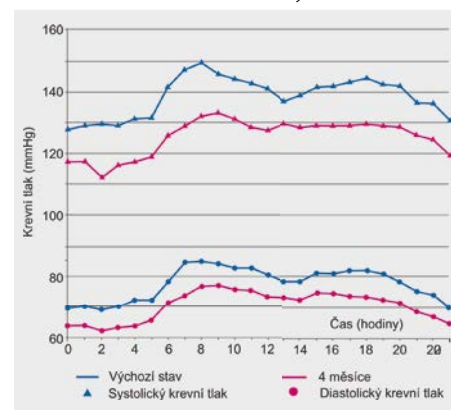
Závěr

Kombinační léčbu hypertenze hojně využíváme v klinické praxi. Důvodem je především snaha o dosažení vyšší účinnosti a bezpečnosti a dále je výhodná vyšší compliance ze strany nemocných. Více než 20 % hypertoniků potře-

Obr. 1. Změny mezi vstupní hodnotou TK naměřenou v ordinaci a hodnotou po 4 měsících podle závažnosti hypertenze (PAINT study)



Obr. 2. Změny v průměrném systolickém a diastolickém TK před převedením a po převedení na trojkombinaci perindopril arginin/amlodipin/indapamid v podskupině s ambulatorním monitorováním TK (n = 62) (PAINT study)



buje kombinaci minimálně tří antihypertenziv, za vhodnou považujeme především trojkombinaci ACEI + dihydropyridin + diuretikum.

V ČR již tři roky využíváme fixní trojkombinaci, perindopril + indapamid + amlodipin s příznivým klinickým efektem a metabolickou neutralitou. Hypertenze je až v 70 % doprovázena hypercholesterolemií a kombinační léčba obou rizikových faktorů přináší první pozitivní výsledky v klinické praxi.

*Podpořeno specifickým výzkumem
MUNI/A/0949/2016.*

LITERATURA

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365(9455): 217–223.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 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 European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28(12): 1462–1536.
- 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.
- Filipovský J, Widimský J. jr., Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Dupo-

- ručené České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze a kardiiovaskulární prevence* 2012; 3: 1–16.
- Frank J. Managing hypertension using combination therapy. *Am Fam Physician*. 2008; 77(9): 1279–1286.
- Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012; 59(6): 1124–1131.
- Kociánová E, Václavík J, Táborský M. Fixní kombinace v léčbě hypertenze – přehled současných možností. *Kardiologie výběr článků*. 2014; s. 19–22.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120(8): 713–719.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 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.
- Corrao G, Nicotra F, Parodi A, et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practise. *Hypertension* 2011; 58(5): 566–572.
- Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: A meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(5): 590–600.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamid on macrovascular

and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): *Lancet* 2007; 370: 829–840.

13. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2007; 370: 1033–1041.

14. Becket NS, Peters R, Fletcher AE, et al. For the HYVET Study Group Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–1898.

15. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. 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 multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.

16. Rothwell P, Howard S, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.

17. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428.

18. The ONTARGET Investigators Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.

19. UK National Institute for hypertension in adults in primary care. 2006. NICE guidelines (CG34). dostupné z WWW:<<http://www.nice.org.uk/CG034>>.

20. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis.

CMAJ 2006; 174(12): 1737–1742.

21. Turnbull F, Niel B, Ninomiya T, et al. Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *Blood GBMJ* 2008; 336(7653): 1121–1123.

22. Matzuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, et al. Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2011; 29: 1649–1659.

23. Kociánová E, Václavík J, Táborský M. Fixní kombinace v léčbě hypertenze – přehled současných možností. *Kardiologie výběr článků* 2014: 19–22.

24. Marrazi G, Volterrani M, Caminiti G, et al. Effectiveness of nebivolol and hydrochlorothiazide association on blood pressure, glucose, and lipid metabolism in hypertensive patients. *Adv Ther* 2010; 27(9): 655–664.

25. Neutel JM, Smith DH. Hypertension management: rationale for triple therapy based on mechanisms of action. *Cardiovasc Ther* 2013; 31: 251–258.

26. Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens* 2010; 24(5): 336–344.

27. Chalmers J, Arima H, Woodward M, et al. Effects of Combination Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Results From the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and

Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) Trial. *Hypertension* 2014; 63: 259–264.

28. Toth K and Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination Perindopril/Indapamide plus Amlodipine in high-risk hypertensives: Results of the PIANIST Study. *Am J Cardiovasc Drug* 2014; 14: 239–239.

29. Pall D, Szanto I and Szabo Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with Perindopril, Amlodipine, and Indapamide SR. *Clin Drug Invest.* 2014; 34: 701–708.

30. Toth K. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiol-vasc Drug* 2014; 14(2): 137–145.

31. Gradman AH. Rationale for triple-combination therapy for management of high blood pressure. *J Clin Hypertens* 2011; 12(11): 869–878.

32. Makani H, Bangalore S, Romero J, et al. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. *Am J Med* 2011; 124(2): 128–135.

33. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al. Antihypertensive therapy and the benefit of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial: lipid-lowering arm extension. *J Hypertens* 2009; 28: 947–954.

34. Bertrand M, Mourad JJ. Combining perindopril with calcium channel blockers and lipid-lowering agent significantly decreases mortality: a subgroup analysis of EUROPA. *Circulation* 2013; 128: A18906.