

Hypertonik v ordinaci praktického lékaře

MUDr. Jan Václavík, Ph.D.

Centrum pro hypertenzi, I. interní klinika – kardiologická, LF UP a FN Olomouc

Článek stručně shrnuje nové poznatky v diagnostice a léčbě hypertenze. Ke správné diagnostice hypertenze je zapotřebí opakovaných měření krevního tlaku v ordinaci nebo v domácím prostředí a častější využití ambulantního monitorování krevního tlaku, zejména u mladších pacientů. Nefarmakologická opatření mohou významně snížit krevní tlak a měla by být uplatňována u všech pacientů. K dosažení cílových hodnot krevního tlaku je u většiny pacientů nezbytné použít kombinaci více antihypertenziv, optimálně ve formě fixních kombinací, které účinněji snižují krevní tlak, zlepšují adherenci pacientů k léčbě a často mají i nižší výskyt nežádoucích účinků.

Klíčová slova: hypertenze, diagnostika, léčba, nefarmakologická opatření, kombinační léčba, fixní kombinace.

A hypertensive patient in the general practitioner's surgery

The article briefly summarizes recent knowledge regarding the diagnosis and treatment of hypertension. Correct diagnosis of hypertension requires repeated ambulatory and home blood pressure measurements and a more frequent use of ambulatory blood pressure monitoring, particularly in younger patients. Non-pharmacological measures can significantly reduce blood pressure and should be applied to all patients. To achieve target blood pressure levels, most patients require the use of a combination of several antihypertensive drugs, ideally in the form of fixed combinations that reduce blood pressure more effectively, improve patient adherence to treatment, and are frequently associated with lower rates of adverse effects.

Key words: hypertension, diagnosis, treatment, non-pharmacological measures, combination therapy, fixed combination.

Med. praxi 2012; 9(6–7): 262–264

Úvod

Arteriální hypertenze je nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním. Celosvětově pacientů s hypertenzí neustále přibývá a odhaduje se, že v roce 2025 bude na světě cca 1,56 miliardy lidí s hypertenzí. Dle posledních údajů v České republice trpí hypertenzí 47,8 % mužů a 36,6 % žen. 71,9 % hypertenzí má vliv na své onemocnění, 60,3 % je medikamentózně léčeno a pouze 30,9 % dosahuje cílových hodnot krevního tlaku < 140/90 mmHg (1). Cílem tohoto článku je stručně shrnout nové poznatky v diagnostice a léčbě hypertenze, jejichž využití v praxi by mohlo vést ke zlepšení léčby hypertenze.

Měříme krevní tlak správně?

Zásadní podmínkou k tomu, aby byla hypertenze častěji diagnostikována a mohla být dříve léčena, je měřit krevní tlak (TK) u každého pacienta při každé návštěvě v ordinaci lékaře (2).

Ke zvýšení přesnosti měření je vhodné tlak při jedné návštěvě měřit vícekrát, nejlépe třikrát po sobě, jak udávají současné doporučení České společnosti pro hypertenzi, a řídit se průměrem 2. a 3. měření (2). Jak ukazují data z řady studií, při prvním měření zjistíme významně vyšší hodnoty tlaku, než při dalších měřeních v průběhu jedné kontroly. Ve studii kanadských autorů byl v kohortě 284 pacientů při prvním měření naměřen průměrný tlak 147/82 mmHg, zatímco všechny následující hodnoty změřené během jedné návštěvy lékaře byly nižší (tabulka 1) a průměr tlaků z 2.–6. měření byl 136/78 mmHg (3).

Tabulka 1. Průměrné hodnoty systolického a diastolického tlaku (SD) při sekvenčním měření tlaku každé 2 minuty po dobu 10 minut během jedné návštěvy lékaře (podle 3)

Číslo měření	Krevní tlak v ordinaci (mmHg)
1	147 (20)/82 (12)*
2	140 (20)/79 (12)
3	136 (19)/78 (13)
4	134 (18)/77 (12)
5	132 (18)/76 (12)
6	133 (18)/77 (12)
Průměr 2–6	136 (18)/78 (11)
*p < 0,001 ve srovnání se všemi následujícími měřeními	

Bylo zjištěno, že při měření v ordinaci i doma během krátké doby krevní tlak výrazně kolísá, průměrně o 10 % (v rozmezí 1–24 %), což ztěžuje diagnostiku. Pokud u pacienta nově diagnostikujeme hypertenzi, za optimální počet měření tlaku ke stanovení diagnózy a klasifikaci hypertenze je považováno minimálně 5–6 měření (4). Všechna měření nemusí nutně být provedena v ordinaci, je možné také použít hodnoty získané při domácím měření tlaku; v případě domácích měření je ale hranice normy přísnější pod 135/85 mmHg.

Při vysokém počtu pacientů, kteří denně navštěvují naše ordinace a relativně krátkému času vymezenému pro jednoho pacienta je provádění opakovaných měření tlaku u pacienta během jedné návštěvy obtížně realizovatelné. V této situaci by situaci mohlo ulehčit používání automatických tonometrů, jimiž naměřené hodnoty TK mohou lépe než konvenční měření

korelovat se „zlatým standardem“ – 24hodinovým monitorováním tlaku (ABPM) (3).

V případě užívání automatických tonometrů je doporučováno používat pouze validované přístroje s dostatečnou šířkou manžety (5). Seznam validovaných zařízení je možné nalézt např. na internetových stránkách www.dableducational.org. Dále je třeba upozornit, že při nepravidelnosti pulzu (například fibrilaci síní) nemusí být měření automatickými tlakoměry přesné a v tomto případě se doporučuje měřit tlak vždy manuálně s auskultací brachiální arterie (5).

Rozšíří se ambulantní monitorování krevního tlaku i do ordinací praktických lékařů?

Při počáteční diagnostice hypertenze je vhodné častěji využívat ambulantní 24hodinové monitorování krevního tlaku (ABPM). Britští autoři v metaanalýze 9 studií prokázali, že pokud

se spoléháme pouze na měření krevního tlaku v ordinaci či domácí měření tlaku pacientem, diagnostikujeme hypertenzi asi u čtvrtiny pacientů chybně (6). Měření tlaku v ordinaci má totiž ve srovnání s ABPM senzitivitu i specifitu pouze 75 % (tabulka 2). Domácí měření tlaku má vyšší senzitivitu, a může proto být při nedostupnosti ABPM vhodnější k vyloučení hypertenze než měření tlaku v ordinaci (6).

Část pacientů může být na základě měření krevního tlaku v ordinaci léčena, ačkoliv mají tlak normální, a naopak část pacientů i přes přítomnost hypertenze v domácím prostředí léčena není. U mladých pacientů pod 40 let věku s nízkou prevalencí hypertenze kolem 10 % na základě měření v ordinaci diagnostikujeme hypertenzi správně jen u jednoho pacienta ze čtyřech (6) a řadě pacientů potom podáváme antihypertenziva zbytečně! U pacientů nad 65 let s prevalencí hypertenze 50 % je u 3 ze 4 pacientů na základě měření TK v ordinaci hypertenze diagnostikována správně.

Častější využívání ABPM v diagnostice hypertenze s sebou nese vyšší náklady na iniciační vyšetření hypertenika. Britská analýza ale prokázala, že rutinní využívání ABPM v diagnostice hypertenze u pacientů starších 40 let, i přes mírně vyšší počáteční náklady, přináší výrazné úspory v nákladech na léčbu a je tudíž nejvíce cost-effective metodou v diagnostice hypertenze (7). Lepší cílení léčby při zlepšení diagnostiky zamezí zbytečné léčbě části pacientů. Rutinní využívání ABPM také dle analýzy zřejmě vede ke zlepšení kvality života, zejména u starších pacientů (7).

Tato zjištění se již promítla do nově publikovaných britských doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze (5). Pokud je zjištěn krevní tlak v ordinaci $> 140/90$ mmHg, mělo by být dle těchto doporučení provedeno ambulantní monitorování krevního tlaku k potvrzení diagnózy hypertenze. V případě průměrných hodnot TK v denních hodinách $> 135/85$ mmHg je hypertenze potvrzena a může být zahájena léčba, při průměrných hodnotách $< 135/85$ je pacient považován za normotenzního a postačuje jeho sledování a další kontrola tlaku nejpozději do 5 let (5).

Pokud pacient provedení ABPM odmítá nebo netoleruje, doporučují britská guidelines k potvrzení diagnózy hypertenze provést domácí měření krevního tlaku. V tomto případě má pacient provádět vsedě alespoň 2 měření tlaku po sobě s odstupem alespoň 1 minuty, 2x denně po dobu 4–7 dní; při hodnocení se vypustí měření z prvního dne a spočítá průměr, pokud jsou průměrné hodnoty $> 135/85$, je diagnóza hypertenze potvrzena (5).

Tabulka 2. Senzitivita a specifita domácího měření krevního tlaku a měření tlaku v ordinaci ve srovnání se zlatým standardem – 24hodinovým monitorováním krevního tlaku (upraveno podle reference 6)

	Senzitivita % (95 % CI)	Specifita % (95 % CI)
Domácí měření TK	85,7 (78,0–91,0)	62,4 (48,0–75,0)
Měření TK v ordinaci	74,6 (60,7–84,8)	74,6 (47,9–90,4)

Nefarmakologická opatření v léčbě hypertenze

Hypertonikům bychom při kontrolách měli pravidelně zdůrazňovat význam nefarmakologických opatření ke snížení krevního tlaku a celkového kardiovaskulárního rizika.

Studie ukazují, že již malá redukce hmotnosti o 5 kg díky restrikci příjmu potravy nebo zvýšené fyzické aktivitě vede k významnému poklesu TK o 4,4/3,6 mmHg (8). Výraznější redukce váhy > 5 kg vede k výraznějšímu poklesu TK průměrně o 6,6/4,6 mmHg (8).

Pravidelná fyzická aktivita, zejména vytrvalostní aerobní trénink, vede ke snížení systémové cévní rezistence (ovlivněním aktivity sympatiku a systému renin-angiotenzin) a snižuje krevní tlak i u normotníků (asi o 2–3 mmHg). V metaanalýze 30 studií u pacientů s hypertenzí vedla pravidelná aerobní fyzická aktivita k průměrnému poklesu krevního tlaku o 6,9/4,9 mmHg (9).

Dalšími režimovými opatřeními, které prokazatelně snižují krevní tlak, jsou omezení příjmu soli (pokles systolického tlaku o 3,6 mmHg) a alkoholu (o 3,8 mmHg) a doplňkové užívání rybího tuku (o 2,3 mmHg) (10).

Monoterapie a kombinační léčba hypertenze

Při monoterapii hypertenze dosáhne cílových hodnot krevního tlaku pouze 39 % pacientů (11). U většiny hyperteniků lze dosáhnout efektivní kontrolu tlaku pouze kombinací alespoň 2 antihypertenziv (12). Ve velkých klinických studiích, jako např. LIFE nebo ASCOT, užívalo na konci studie 2 nebo více léků kolem 90 % pacientů a v poslední době bývá kombinační léčba ve studiích podávána všem pacientům (např. ve studiích ADVANCE nebo ACCOMPLISH).

Kombinací dvou antihypertenzivních léků z různých skupin dosáhneme díky jejich odlišným mechanismům účinku asi 5x vyššího poklesu TK, než kdybychom zdvojnásobili dávku původně užívaného léku v monoterapii (13). V řadě případů může antihypertenzivum z určité skupiny „neutralizovat“ nežádoucí účinky léku z jiné skupiny. Například výskyt periferních otoků při léčbě blokátory kalciových kanálů v důsledku vazodilatace arteriol je zmírněn současným podáváním ACE-inhibitorů nebo sartanů, které vedou

k vazodilataci i ve venózní části řečiště a snížení hydrostatického tlaku v krevních kapilárách (14).

Dle současných doporučení by kombinační léčba měla být zvážena jako první volba u pacientů s výrazným zvýšením TK nad normu (o více než 20/10 mmHg) nebo při přítomnosti mnohočetných rizikových faktorů jako subklinické postižení orgánů, diabetes mellitus, renální nebo prodělané kardiovaskulární onemocnění (12).

Výsledky studií z poslední doby ukazují, že zahájení léčby fixní kombinací vede u pacientů s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí k rychlejšímu a výraznějšímu poklesu krevního tlaku, než zahájení léčby monoterapií. Jako příklady je možno uvést fixní kombinaci aliskirenu s amlodipinem použitou ve studii ACCELERATE nebo fixní kombinaci telmisartanu a amlodipinu ve studii TEAMSTA-5 (15, 16). Velmi důležitým zjištěním z těchto studií je skutečnost, že výskyt nežádoucích účinků, zejména otoků dolních končetin, a tudíž i četnost vysazení léčby je při podávání fixních kombinací významně nižší, než při monoterapii amlodipinem. Kombinační léčba je tedy účinnější a lépe tolerována než monoterapie amlodipinem.

Dlouhodobé sledování kohorty více než 200 000 hyperteniků ukázalo, že pacienti, kteří byli od počátku léčeni kombinací antihypertenziv, měli v průběhu 7letého sledování o 11 % nižší výskyt kardiovaskulárních příhod než pacienti, kteří byli nejprve léčeni monoterapií (17). Pacienti, kteří po celou dobu sledování užívali monoterapii, měli oproti pacientům na kombinační léčbě výskyt kardiovaskulárních příhod o 26 % vyšší (17). Časné nasazení kombinační léčby tedy kromě výraznějšího a rychlejšího snížení tlaku přináší s největší pravděpodobností také ochranu pacientů před kardiovaskulárními příhodami.

Volba jednotlivých antihypertenziv

Při volbě jednotlivých antihypertenziv u konkrétního pacienta vždy přihlížíme k přítomnosti poškození cílových orgánů nebo přidružených onemocnění, jak je podrobně uvedeno v platných guidelines (např. u pacientů s ICHS preferujeme ACE-inhibitory a betablokátory, při přítomnosti hypertrofie levé komory preferujeme ACE-inhibitory, sartany nebo nedihydropyridinové blokátory kalciových kanálů) (2).

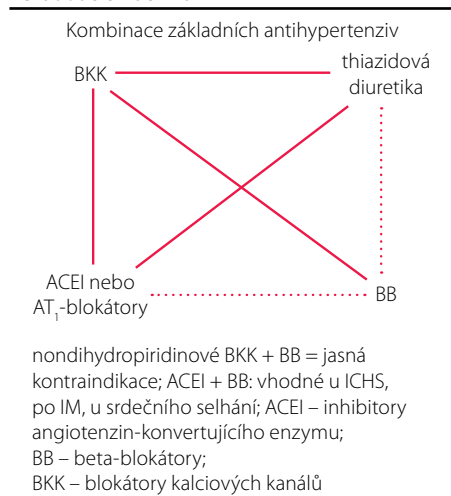
Vzhledem k existenci pěti základních tříd antihypertenziv existuje poměrně velké množství

Tabulka 3. Kombinace jednotlivých tříd antihypertenziv a studie, ve kterých prokázaly snížení kardiovaskulárních nebo renálních příhod

Kombinace antihypertenziv	Testovány v klinických studiích
ACE-I + D	PROGRESS, ADVANCE, HYVET
ACE-I + CA	SYST-EUR, INVEST, ASCOT, HOT, ACCOMPLISH
ARB + D	LIFE, SCOPE, RENAAL
ARB + CA	RENAAL
CA + D	FEVER, ELSA, VALUE
CA + BB	HOT

Vysvětlivky: ACE-I – ACE-inhibitory, ARB – sartany, D – diuretika, CA – kalciové blokátory, BB – betablokátory

Obrázek 1. Vhodné kombinace antihypertenziv dle doporučení České společnosti pro hypertenzi (2). Plnou čarou označeny doporučené kombinace, přerušovanou čarou kombinace s nižším aditivním antihypertenzním potenciálem nebo vyšším rizikem nežádoucích účinků



různých kombinací těchto léků. V klinické praxi preferujeme používání zejména těch kombinací, jejichž účinnost byla ověřena ve velkých klinických studiích a vedla k redukci výskytu kardiovaskulárních nebo renálních příhod (tabulka 3) (18). Schéma vhodných kombinací dle doporučených postupů je znázorněno na obrázku 1.

Nedávno však byly publikovány další morbiditní studie, které mírně mění náš náhled na volbu antihypertenzních kombinací. Ve studii ASCOT došlo při užívání kombinace perindoprilu s amlodipinem k výraznější redukci kardiovaskulárních příhod ve srovnání s kombinací betablokátoru s diuretikem (19). Kromě výraznějšího poklesu TK v amlodipinové větvi se na tomto rozdílu také podílel výraznější pokles centrálního tlaku a příznivé ovlivnění variability krevního tlaku mezi jednotlivými návštěvami pacienta v ordinaci (20, 21).

Ve studii ACCOMPLISH byla srovnávána kombinace benazeprilu s amlodipinem oproti kombinaci benazeprilu s hydrochlorothiazidem. I přes obdobný pokles tlaku v obou větvích došlo ve skupině užívající kombinaci ACE-inhibitoru

s amlodipinem k významnému snížení výskytu kardiovaskulárních úmrtí, infarktů myokardu a cévních mozkových příhod o 20 % (22). Do studie byli zahrnováni poměrně rizikovití pacienti, z nichž mělo 60 % diabetes a velká část pacientů měla v anamnéze prodělanou kardiovaskulární příhodu. Zdá se tedy, že u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem je výhodnější použít kombinaci ACE-inhibitorů nebo sartanů s kalciovým blokátorem než diuretikem.

Fixní kombinace v léčbě hypertenze

K tomu, aby antihypertenziva mohla účinkovat, je nezbytné, aby pacienti léky užívali. Bylo prokázáno, že čím více antihypertenziv a čím více denních dávek pacienti užívají, tím je jejich adherence k léčbě nižší (23). Ve velké kohortě pacientů z USA byla nejvyšší adherence pacientů užívajících 1 lék (77,2 %) a klesala při užívání režimu skládajícího se ze dvou (69,7 %), tří (62,9 %) a čtyř léků (55 %) (23).

V praxi je možné zlepšit adherenci pacientů k léčbě zjednodušením léčebného režimu. K tomuto účelu je velmi výhodné použití fixních kombinací antihypertenziv. Dle výsledků metaanalýzy devíti studií srovnávající fixní kombinace s podáváním jednotlivých komponent byla při užívání fixních kombinací zlepšena adherence pacientů o 26 % (24). V dnešní době úspor je důležitý také ekonomický přínos fixních kombinací, protože významně snižují náklady na léčbu (25) a často jsou levnější i pro samotné pacienty.

Fixní kombinace velmi účinně snižují krevní tlak. V nedávno publikovaných studiích došlo k průměrnému poklesu systolického tlaku při užívání fixních kombinací amlodipinu s telmisartanem, olmesartanem nebo valsartanem o 26–30 mmHg (26–28). Ve srovnání s monoterapií amlodipinem dosáhne při použití fixní kombinace sartanu s amlodipinem významně větší část pacientů cílového krevního tlaku (53–66 % oproti 31–40 % u monoterapie amlodipinem), mají méně nežádoucích účinků a léčbu méně často vysazují. V poslední době se již ojevují výsledky prvních studií s fixními

trojkombinacemi antihypertenziv, u kterých je dosažený pokles krevního tlaku po léčbě ještě výraznější (28).

Závěr

V současné době máme k dispozici širokou paletu kvalitních přístrojů a metod měření krevního tlaku a také velmi účinné léky a kombinace léků k jeho snižování. Pokud je budeme u našich pacientů uplatňovat v co největší míře, lze očekávat zásadní zvýšení počtu pacientů s dobrou kontrolou krevního tlaku a také snížení výskytu kardiovaskulárních příhod a mortality.

Literatura

1. Cífková R, Bruthans J, Adámková V, et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. Studie Czech post-MONICA. Cor Vasa 2011; 53: 220–229.
2. Widimský J Jr, Cífková R, Špinar J, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lék. 2008; 54(1): 101–118.
3. Myers MG, Godwin M, Dawes M, et al. Conventional versus automated measurement of blood pressure in primary care patients with systolic hypertension: randomised parallel design controlled trial. BMJ. 2011; 342: d286.
4. Powers BJ, Olsen MK, Smith VA, et al. Measuring blood pressure for decision making and quality reporting: where and how many measures? Ann Intern Med. 2011; 154(12): 781–788, W-289–290.
5. British Hypertension Society Guidelines. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>.
6. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. BMJ. 2011; 342: d3621.
7. Lovibond K, Jowett S, Barton P, et al. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. Lancet. 2011; 1; 378(97–98): 1219–1230.
8. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension. 2003; 42(5): 878–884.
9. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. Hypertension. 2005; 46(4): 667–675.
10. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. J Hypertens. 2006; 24(2): 215–233.
11. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. Lancet. 1999; 353(9169): 2008–2013.
12. Mancía G, De Backer G, Dominiczak A, Cífková R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2007; 25(9): 1751–1762.
13. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. 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.

14. Gradman AH, Acevedo C. Evolving strategies for the use of combination therapy in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2002; 4(5): 343–349.
15. Brown MJ, McInnes GT, Papst CC, et al. Amlodipine and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial. *Lancet.* 2011; 377(9762): 312–320.
16. Neldam S, Lang M, Jones R, et al. Telmisartan and Amlodipine Single-Pill Combinations vs Amlodipine Monotherapy for Superior Blood Pressure Lowering and Improved Tolerability in Patients With Uncontrolled Hypertension: Results of the TEAMSTA-5 Study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011; 13(7): 459–466.
17. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Merlino L, Fortino I, Cesana G, Mancia G. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension.* 2011; 58(4): 566–572.
18. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clément D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009; 27(11): 2121–2158.
19. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
20. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006; 113(9): 1213–1225.
21. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet.* 2010; 375(9718): 895–905.
22. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428.
23. Fung V, Huang J, Brand R, Newhouse JP, Hsu J. Hypertension treatment in a medicare population: adherence and systolic blood pressure control. *Clin Ther.* 2007; 29(5): 972–984.
24. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007; 120(8): 713–719.
25. Dickson M, Plauschinat CA. Compliance with antihypertensive therapy in the elderly: a comparison of fixed-dose combination amlodipine/benazepril versus component-based free-combination therapy. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008; 8(1): 45–50.
26. Destro M, Luckow A, Samson M, Kandra A, Brunel P. Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study: the EX-EFFeCTS Study. *J Am Soc Hypertens.* 2008; 2(4): 294–302.
27. Littlejohn TW 3rd, Majul CR, Olvera R, Seeber M, Kobe M, Guthrie R, Oigman W. Study Investigators. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2009; 11(4): 207–213.
28. Oparil S, Melino M, Lee J, Fernandez V, Heyman R. Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine besylate, and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension: The TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week, parallel-group study. *Clin Ther.* 2010; 32(7): 1252–1269.

Článek přijat redakcí: 7. 5. 2012

Článek přijat k publikaci: 17. 5. 2012

MUDr. Jan Václavík, Ph.D.

Centrum pro hypertenzi,
I. interní klinika – kardiologická,
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
vaclavik.j@centrum.cz

