

Fixné kombinácie kalciových blokátorov a inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu v liečbe hypertenzie

MUDr. Slavomír Šuch

Interná ambulancia, MED-CENTRUM s. r. o., Martin

Hypertenzia je ochorenie, ktoré sa veľkou mierou podieľa na skrátení očakávanej dĺžky života a predstavuje významný zdravotný celospoločenský problém. V spojení s ostatnými rizikovými faktormi, ako sú hyperlipidémia, diabetes, metabolický syndróm, sedavý štýl života a fajčenie, dostávame smrtiaci koktail rizikových faktorov. Preťať gordický uzol môžeme znížením tlaku krvi na cieľové hodnoty výberom účinných antihypertenzív s prídavným benefitom a podporených klinicky významnými dátami z robustných klinických štúdií. U pacientov s vysokým a veľmi vysokým rizikom sme oprávnení začať liečbu dvojkombináciou, predovšetkým fixnou. Z jednotlivých tried antihypertenzív klinické štúdie favorizujú lieky ovplyvňujúce renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS) a amlodipín, na úkor betablokátorov a diuretík. V nasledujúcom texte sa autor venuje detailnejšie výhodám použitia predovšetkým inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEi) a dihydropyridínových kalciových blokátorov (CCB) vo fixných kombináciách a štúdiám, ktoré podporujú ich použitie v liečbe hypertenzie.

Kľúčové slová: hypertenzia, adherencia k liečbe, fixné kombinácie, kalciové blokátory, inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu.

Fixed-dose combinations of calcium channel blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension

Arterial hypertension seems to be a major risk factor in shortening of life expectancy of the population. If happens accumulation of other risk factor as are hyperlipidaemia, diabetes, metabolic syndromes, sedentary life style and smoking, we have got a „poison cocktail“ of the risk factors. To cut this „Gordian knot“ we may by lowering of elevated blood pressure to the target levels, by choosing effective antihypertensive medication with additive benefits and supported by clinically relevant data from large prospective evidence based medicine clinical trials. Facing the high and very high risk patients we are allowed to initiate treatment of elevated blood pressure with double combination therapy, if possible using fixed-dose combinations. Considering all classes of hypotensive drugs, clinical data from major trials favoured medication acting on RAAS and amlodipine, in contrast to beta blockers and diuretics (might except of indapamid). In the article author analyzes in more detail manner advantages of using predominantly ACEi and dihydropyridin CCB in fixed-dose combinations and mentions clinical trials, which supports their using in the treatment of hypertension.

Key words: hypertension, adherence to treatment, calcium channel blocker, angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Via pract., 2010, 7 (3): 133–136

Úvod

Hypertenzia je jedným z najvýznamnejších rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení. Ako ukazujú výsledky veľkých randomizovaných prospektívnych klinických štúdií, **pre znížovanie kardiovaskulárneho rizika je dôležité dosahovanie cieľových hodnôt tlaku krvi**. Podľa aktuálnych odporúčaní európskych, ale aj amerických odborných spoločností sú to hodnoty brachiálneho tlaku u krvi pod 140/90 milimetrov ortuťového stĺpca u pacientov s priemerným a stredným pridaným rizikom a pod 130/85 mm Hg u hypertonikov s vysokým a veľmi vysokým pridaným rizikom.

Vzťah medzi výškou krvného tlaku, respektíve jeho nedostatočnou kontrolou znamenajúcou zhoršenie kardiovaskulárnej prognózy je konštantný vo všetkých vekových skupinách (2).

Štúdia HYVET s indapamidom a perindopriľom priniesla dôkazy, že **kombinovaná liečba**

hypertenzie aj u veľmi starých, 80 a viacročných osôb s hypertenziou vedie ku zníženiu rizika úmrtnosti zo všetkých príčin, zníženiu fatálnych cievnych mozgových príhod a zníženiu incidencie srdcového zlyhania (3)

Zníženie hodnôt krvného tlaku u pacientov s hypertenziou vedie ku **zníženiu incidencie infarktu myokardu** o 20 – 25 %, **srdcového zlyhania** o viac ako 50 % a **cievnej mozgovej príhody** o 35 – 40 %. Správne zvolená liečba hypertenzie znižuje aj riziko novo vzniknutého diabetes mellitus, ktoré je u hypertonikov približne 2,5-krát vyššie oproti normotenzným jedincom (4).

Non adherencia k liečbe – samostatný rizikový faktor

Napriek dokázanému a známemu benefitu znižovania tlaku krvi pre prognózu pacienta a napriek širokému výberu z rôznych skupín anti-

hypertenzív, zostáva vo všeobecnosti u veľkého počtu liečených hypertonikov kontrola tlaku krvi nedostatočná. V roku 2004 v Európe približne len 30 % pacientov dosahovalo cieľové hodnoty tlaku krvi v zmysle odporúčaní odborných spoločností (pod 140/90 mm Hg), pričom napríklad v Anglicku to bolo len 40 %, Švédsku 29 %, Nemecku 30 %, Španielsku 19 % a na Slovensku len 10 % liečených hypertonikov (5).

Problémom v každodennej praxi zostáva nielen výber vhodného antihypertenzíva na iniciálnu liečbu či výber vhodnej kombinácie, ale aj **adherencia pacienta k liečbe**.

V štúdiu z roku 2004 zahŕňajúcej celkovo 7206 pacientov sledovaných po dobu dvanástich mesiacov skupina užívajúcich fixnú kombináciu benazepril/amlodipín dosiahla 88 % adherenciu k liečbe v porovnaní s so 69 % v skupine užívajúcej obe zložky lieku samostatne (6). Zistenia sú v súlade s odporúčaniami národných odborných

spoločností (Joint National Comettee VII report – JNC VII aj Európskej spoločnosti pre hypertenziu/ Európskej spoločnosti pre kardiológiu ESH – ESC 2007) pre liečbu a manažment hypertenzie u pacientov, u ktorých tlak krvi presahuje o 20/10 mm Hg alebo viac. U takýchto pacientov je lekár oprávnený siahnuť po kombinovanej terapii prednostne, pred titráciou jednotlivých dávok a následným rozširovaním liečby.

Výberom vhodných zložiek do kombinovanej terapie môžeme blokovať kontra regulačné mechanizmy a synergicky potencovať antihypertenzívny efekt účinnejšie ako každým z liekov samostatne (7).

Výhodné je kombinovať antihypertenzíva, ktoré majú odlišné alebo komplementárne mechanizmy účinku, preukazujúce lepšiu efektívnosť a účinnosť ako ich jednotlivé zložky samostatne, a ktoré majú v nižších dávkach použitých vo fixnej kombinácii prijateľný profil nežiaducich účinkov a lepšiu tolerabilitu. V porovnaní s titráciou jednotlivých dávok by podľa odporúčania mala byť **iniciácia liečby rizikových hypertonikov dvojkombináciou oproti monoterapii preferovaná** (8) vzhľadom na to, že so zvyšujúcou sa dávkou lieku sa zvyšuje aj výskyt nežiaducich účinkov, čo nie je vždy adekvátne vyvážené očakávaným poklesom tlaku krvi.

Fixné kombinácie – výhody

V klinickej praxi máme k dispozícii viaceré fixné dávkované kombinácie antihypertenzív: beta blokátory s hydrochlorotiazidom, antihypertenzíva blokujúce renín-angiotenzín-aldosterónový systém na všetkých jeho úrovniach v kombinácii s blokátormi kalciových kanálov alebo tiazidovým diuretikom.

Výsledky štúdií **INVEST, ACCOMPLISH, ASCOT, ONTARGET, ADVANCE** a niektorých ďalších, v ktorých boli použité na dosiahnutie cieľových hodnôt tlaku krvi kombinácie dvoch a viac hypotenzív, nás nabádajú preferovať pri výbere účinných zložiek do kombinovanej liečby pacientov s ťažkou alebo komplikovanou hypertenziou a vysokým rizikom práve kombinácie **liekov ovplyvňujúcich RAAS** (ACEi, AT 1 blokátory, inhibítory plazmatickej renínovej aktivity – PRA) a **dihydropyridínové blokátory kalciových kanálov** (CCB) pred betablokátormi a diuretikami (9, 10).

Výhody kombinácie dihydropyridínových CCB s ACEi

Pri esenciálnej hypertenzii ako multifaktoriálnom ochorení kombináciou látok s rôznymi mechanizmami účinku, ako sú dihydropyridíno-

vé kalciové blokátory s ACEi alebo ARB, môžeme z liečby vyťažiť dodatočný benefit, presahujúci len samotné zníženie tlaku krvi. Dostupné dáta z realizovaných štúdií s **CCB a ACEi** ukazujú, že takéto kombinácie sú veľmi efektívne nielen v znižovaní tlaku krvi, ale ich použitie prináša aj **zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality a chráni cieľové orgány pred poškodením hypertenziou**.

Spoločné použitie CCB a ACEi znižuje výskyt niektorých vedľajších účinkov a vo fixnej kombinácii dokázateľne zlepšuje adherenciu k liečbe. Racionálne synergie CCB a ACE sa prejavujú vo viacerých oblastiach:

- **menej edémov po dihydropyridínových CCB** – inhibítory ACE svojím kompenzačným mechanizmom dilatujúcim cievy systémom na venóznej strane kapilár a blokátory RAAS znižujú pomerne častý výskyt členkových edémov zapríčinených pri liečbe dihydropyridínmi ich vazodilatačným účinkom na arteriálnej strane kapilár (11);
- **menej tachykardie po dihydropyridínových CCB** – iný kompenzačný mechanizmus upravuje tachykardiu spôsobovanú u niektorých pacientov významným vazodilatačným účinkom dihydropyridínov. Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu blokujú produkciu angiotenzínu II a takto redukovávajú presynaptickú stimulačnú aktivitu na uvoľňovanie noradrenalínu, čo vyústí v zníženie centrálnej sympatikomimetickéj aktivity a následne k vazodilatacii, ktorá však nie je sprevádzaná reflexnou tachykardiou;
- **metabolicky neutrálny, eventúálne pozitívny vplyv** – obe triedy antihypertenzív (CCB a ACEi) majú štúdiami dokázaný neutrálny, prípadne pozitívny vplyv na metabolizmus tukov a cukrov, preto je ich kombinácia výhodnejšia u pacientov s metabolickým syndrómom, rizikom novovzniknutého diabetes mellitus, obezitou;
- **orgánoprotektívny účinok** – obidve zložky fixnej kombinácie (dihydropyridínový kalciový blokátor, aj inhibítor ACE) demonštrujú v početných randomizovaných prospektívnych štúdiách s hypertenznou populáciou účinok **v prevencii poškodenia cieľových orgánov** hypertenziou, ako sú **hypertrofia ľavej komory, poškodenie parenchýmu obličiek, remodelácia cievnej steny**. Navyše, ako kalciové blokátory (a to aj non-dihydropyridínové), tak aj ACE inhibítory majú samostatne dokázanú schopnosť eliminovať alebo prinajmenšom spomaliť progresiu týchto neželaných zmien. Účinok

je intenzívnejší, pokiaľ sa obidva komponenty použijú v liečbe hypertenzie súčasne.

Nefroprotektivita

V obličkách – v juxtaglomerulárnej časti, v oblasti *macula densa* – sa účinkom na dilatáciu *vas efferens* v glomerule ACE inhibítormi za súčasnej dilatácie *vas afferens* blokátormi kalciových kanálov zníži tlak na filtračnú membránu, dôjde k obnoveniu dilatácie buniek mezangia, čím sa vysvetľuje klinicky pozorovaný **ústup, prípadne oddialenie nástupu mikroalbuminúrie – proteinúrie**. Ďalej dochádza aj k zníženiu nadprodukcie renínu pri úprave hypoperfúzie *vas afferens* a intrarenálnej vazokonstrikcie, ktoré nachádzame pri hypertenzii. Takýto aditívny pozitívny efekt je zjavný predovšetkým pri diabetickej nefropatii komplikovanej hypertenziou, u ktorých sa tiež znížila proteinúria a oddialila progresia poškodenia obličiek hypertenziou – ako ukázal napríklad verapamil s trandolaprilom v štúdiu Benedikt (12).

Ochrana cievneho endotelu

K ďalším dokázaným účinkom CCB a ACEi patrí **redukcia poškodenia cievnej steny** indukovaného hypertenziou, ktoré býva reprezentované endotelovou dysfunkciou, vaskulárnou remodeláciou a tvorbou aterosklerotických plakov.

Spomalenie remodelácie myokardu

K všeobecne známym a prvým dokázaným účinkom inhibítorov ACE bolo **spomalenie progresie, prípadne regresia remodelácie hypertrofičného myokardu** pri hypertenznej hypertrofii. Táto vlastnosť sa využíva aj pri skromom a dlhodobom podávaní ACEi po infarkte myokardu, ako aj u chronicky zlyhávajúceho myokardu.

Vybrané klinické štúdie s použitím kombinácií ACEi a CCB

Štúdia ASCOT (amlodipín + perindopril)

Prelomovou štúdiou sa javí **štúdia ASCOT** s 19 257 pacientmi s hypertenziou a tromi ďalšími rizikovými faktormi, ktorí užívali alebo amlodipín 5 – 10 mg s perindoprilom 4 – 8 mg alebo atenolol 50 – 100 mg a bendroflumetiazid s pridaním draslíka, ak to bolo nutné. V štúdiu bola liečba s kombináciou CCB s ACEi asociovaná s redukciami kardiovaskulárnych príhod v porovnaní s betablokátormi a diuretikami, a to pri porovnateľnom znížení brachiálneho tlaku krvi. Pre významný benefit pacientov liečených kom-

Tabuľka 1. Rozdiely v meranom TK u pacientov liečených kombináciou amlodipín-ACEi vs. atenolol-tiazidové diuretikum.

| Meranie amlodipínový režim vs. atenololový režim (mm Hg) | |
|--|----------------|
| 95 % CI | |
| p | |
| Brachiálny arteriálny TK | 0,7 |
| | od -0,4 do 1,7 |
| | 0.2 |
| Centrálny tlak krvi v aorte | 4,3 |
| | od 3,3 do 5,4 |
| | < 0,0001 |
| Centrálny aortálny pulzný tlak krvi | 3,0 |
| | od 2,1 do 3,9 |
| | < 0 |

bináciou amlodipín a perindopril prejavujúci sa v morbido-mortalitných výstupoch bola štúdia odslepená a ukončená predčasne.

Štatisticky vysoko významná redukcia v amlodipín/perindoprilovom ramene v bola dôležitých ukazovateľoch:

- 23 % redukcia fatálnych a nefatálnych cievnych mozgových príhod,
- 24 % redukcia v kardiovaskulárnej morbidite,
- 16 % redukcia celkových kardiovaskulárnych príhod a revaskularizačných zákrokov.

Výsledky potvrdili zmenu paradigmy a odsunuli definitívne betablokátoary s diuretikami z prvej línie liečby nekomplikovanej hypertenzie a hypertenzie komplikovanej metabolickým syndrómom.

Štúdia ASCOT - BPLA tiež ukázala významnú, **až 32 % redukciu novovzniknutého diabetes mellitus** v ramene s perindoprilom/amlodipínom v porovnaní s atenololom/bendroflumetiazidom.

Navyše, **podštúdia CAFE** na 2073 subjektoch zo štúdie ASCOT rok po randomizácii priniesla **prvý dôkaz o superiornom efekte kombinácie ACEi/CCB na zníženie centrálného arteriálneho tlaku** oproti kombinácii BB/diuretikum pri porovnateľnom znížení brachiálneho arteriálneho tlaku krvi. V jednej z nedávnych analýz štúdie sa ukázalo, že pacienti s hypertenziou neprofitujú z liečby betablokátoary v kombinácii s diuretikom ani vtedy, ak je prítomná pri iniciácii liečby zrýchlená srdcová frekvencia a aj u týchto pacientov dáta ukazujú väčší benefit z použitia kombinácie amlodipín/perindopril (13).

Tabuľka 2. Štúdia ACCOMPLISH: Primárne* a sekundárne ciele.

| Cieľ | Hazard ratio (95 % CI) |
|--|------------------------|
| * Kardiovaskulárna morbidita/mortalita | 0,80 (0,71 – 0,90) |
| Kardiovaskulárna morbidita/mortalita (s vylúčením koronárnej revaskularizácie) | 0,79 (0,68 – 0,92) |

Štúdia ACCOMPLISH (benazepril + amlodipín)

Dáta zo **štúdie ACCOMPLISH**, ktoré boli prezentované v roku 2008, ukázali, že použitie fixnej kombinácie v jednej tablete ako iniciatívnej terapie u vysoko rizikových pacientov s hypertenziou **signifikantne redukuje riziko morbidity a mortality o 20 % v porovnaní s konvenčnou terapiou**. Aj táto štúdia bola odslepená a ukončená predčasne, pretože liečba fixnou kombináciou benazepril-amlodipín bola viac efektívna ako ACEi a diuretikum. Napriek porovnateľnému zníženiu tlaku krvi v oboch ramenách, fixná kombinácia s CCB a ACEi redukovala kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu o 20 % (14).

Štúdia HAMLET (lizinopril + amlodipín)

Menšia štúdia z 2004 roku porovnávala anti-hypertenzívny efekt a tolerabilitu 5 mg amlodipínu a 10 mg lizinoprilu samostatne alebo ako fixnej kombinácie v jednej tablete u populácie 18- a 65-ročných novozistených alebo nedostatočne liečených hypertenzívov. Výsledky štúdie sú nasledovné: **redukcia systolického tlaku krvi bola významne väčšia** v skupine s fixnou kombináciou (-20,1 + - 3,6 mm Hg) ako u pacientov na monoterapii amlodipínom a nesignifikantne väčšia v porovnaní s monoterapiou lizinoprilom (-6,8 + - 10,2 mm Hg). V diastolickom tlaku krvi neboli významné rozdiely (15).

Štúdia s lerkaniipinoma enalaprilom

Pre úplnosť musíme spomenúť aj medzinárodnú, placebo kontrolovanú, randomizovanú crossover **štúdiu s lerkaniidipinom, enalaprilom a ich kombináciami** v liečbe hypertenzie u starších pacientov, publikovanú v Journal of Human Hypertension v 2007. Aj táto štúdia priniesla v zhode s predchádzajúcimi nasledovné výsledky: **všetky aktívne liečebné ramená boli superiorné k placebo**, ale **kombinačná liečba bola významne lepšia ako monoterapia** lerkaniidipínom alebo enalaprilom v redukcii systolického aj diastolického tlaku krvi; pri 24-hodinovom monitorovaní priemerné

zníženie tlaku predstavovalo 17,9/9,2 mmHg, u pacientov 60 – 85-ročných (16).

Záver

- **Cieľom liečby hypertenzie** je predovšetkým **zlepšenie prognózy pacienta oddialením náhlejšej kardiovaskulárnej príhody alebo poškodenia cieľových orgánov**, ktorými sú mozog, srdce, cievna stena, obličky. Najdôležitejším faktorom je zníženie tlaku krvi na cieľové hodnoty, ktoré sú nižšie pre pacientov s vysokým kardiovaskulárnym pridaným rizikom, hodnoteným podľa tabuľky SCORE alebo Stratifikácie rizika publikovaných v Odporúčaniach odborných spoločností z roku 2007.
- **Cieľové hodnoty tlaku krvi** by však mali byť dosiahnuté **liečbou zohľadňujúce aktuálne komorbidity pacienta, štádium hypertenzie a stupeň poškodenia organizmu hypertenziou, v primerane rýchlom časovom intervale od začatia liečby**.
- V prospech pacienta **využívame známe vlastnosti jednotlivých tried anti-hypertenzív**, ktoré „šijeme na mieru“ individuálnemu profilu hypertenzív („tailored therapy“). Preferujeme lieky s fyziologickým účinkom naprávajúce patofyziologické procesy sprevádzajúce či podmieňujúce hypertenziu (zvýšenú aktivitu sympatika, plazmatickú renínovú aktivitu, endotelálnu dysfunkciu či remodeláciu cievnej steny, remodeláciu myokardu). Je výhodou, ak sú takéto lieky metabolicky neutrálne, a je žiaduce, aby mali metabolicky pozitívne účinky – ako je napríklad oddialenie novovzniknutého diabetes mellitus.
- **U rizikovejších pacientov** je snaha lekára vedená úmyslom urýchlene znížiť aktuálne riziko pacienta čo najrýchlejšie dosiahnutím cieľových hodnôt tlaku krvi (s výnimkou populácie nad 80 rokov – štúdia HYVET), preto oprávnené **aj ako iniciatívnu liečbu preferujeme kombinovanú liečbu**.
- **Na zlepšenie adhérence** k podávanej liečbe s úspechom používame **kombinované fixne dávkované preparáty v dávkovacom režime 1-krát denne**.
- Na základe výsledkov prelomových štúdií, najmä ACCOMPLISH a ASCOT sme oprávnení konštatovať, že do **popredia sa dostávajú kombinované preparáty liekov ovplyvňujúcich RAAS s dihydropyridínovými blokátormi kalcia**, predovšetkým s amlodipínom (tabuľka 3). Naopak, v liečbe

Tabuľka 3. Prehľad aktuálne dostupných kombinácií CCB/ACEi.

| Názov | CCB | ACEi | Výrobca | Dávka mg ACEi/ CCB |
|---|------------------|-------------------------|----------------|--|
| Lotrel | amlodipinbesylát | benazepril hydrochlorid | Novartis | 2,5/10 5/10 5/20 5/40 10/20 10/40 |
| Prestance | amlodipinbesylát | perindopril arginín | Servier | 5/5 10/5 5/10 10/10 |
| Dironorm Dironorm Forte | amlodipín | lizinopril | Gedeon Richter | 10/5 20/10 |
| Zanipress Lercaprel Zanipril Zaneril | lerkanidín | enalapril | Recordati | 10/10 |
| Tarka | verapamil | trandolapril | Abbott | 180/2 240/4 |

hypertenzie klesá sila dôkazov v prospech betablokátorov a čiastočne aj diuretik (azda s výnimkou indapamidu), pred ktorými treba, ak máme brať do úvahy vyššie uvedené štúdie, ale aj dávnejšie metaanalýzy betablokátorových štúdií (Lindholm et al.) preferovať dihydropyridíny a RAAS blokujúce lieky (ACEi, prípadne blokátory angiotenzínových receptorov – ARB alebo priame inhibítory plazmatickej renínovej aktivity – PRA), a to predovšetkým v kombinácii, pokiaľ možno fixne dávkovanej, ktorá zabezpečí významne lepšiu adhérenciu rizikového hypertonika k liečbe. Je veľmi pravdepodobné, že národné odborné spoločnosti – či už JNC v USA alebo ESC/ESH inkorporujú nové dáta do nového znenia svojich odporúčaní pre liečbu a manažment hypertenzie, nasledujúc tak svojich kolegov z British Heart Society/

National Institute of Clinical Excellence (BHS/NICE), ktorí tak už urobili.

Literatúra

1. Odporúčania pre manažment arteriálnej hypertenzie 2007, Komentár Slovenskej hypertenziologickej spoločnosti a Slovenskej kardiologickej spoločnosti Cardiol 2008; Suppl 1: 24 S.
2. Becket NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 years of Age or Older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–1898.
3. Jiří Widimský. Cor et Vasa 2008; 50 (9): 354–357.
4. Ferrari R. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodipine. Curr Med Res Opin 2008; 35:43–3557.
5. Wolf-Maier et al. Hypertension 2004; 43: 10–17.
6. Wanovich R, et al. Compliance patterns of patients treated with 2 separate antihypertensive agents versus fixed-dose combination therapy. Am J Hypertens 2004; 17: 223A (poster).
7. McInnes GT. Antihypertensive drugs in combination: additive or greater than additive? J Hum Hypertens 2007; 21: 914–916.
8. 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 (EHS) and the European Society of cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105–1187.

9. Haller H. Effective management of Hypertension with dihydropyridine calcium channel blocker – based combination therapy in patients at high cardiovascular risk. In J Clin Pract 2008; 62: 781–790.

10. The ALLHAT Officers and Coordinators for ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. Diuretic: ANti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–2997.

11. Fogari R, Zoppi A, Derosa G et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. J Hum Hypertens 2007; 21: 220–224.

12. Ruggenenti P, Iliev I, Costa GM, Parvanova A, et al. Preventing left ventricular hypertrophy by ACE inhibition in hypertensive patients with type 2 diabetes: a prespecified analysis of the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT). Diabetes Care 2008; 31(8):1629–1634.

13. The CAFE Investigators, for the ASCOT Investigators. 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:DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496. Available at: <http://circ.ahajournals.org>.

14. Kenneth J. Michael A, Weber M, et al. for the ACCOMPLISH Trial Investigators, Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients, N Engl J Med 2009; 359 (23): 2417–2428.

15. Farsang Cs. A comparative study of efficacy and tolerability of amlodipine 5 mg and lisinopril 10 mg administered as a monotherapy or in combination Hypert and Nephrol 2004; 8 (2): 72–78.

16. JG Puig et al. Lercapril, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. J Hypertens 2007; 21, 917–924

MUDr. Slavomír Šuch
Interná ambulancia
MED-CENTRUM s. r. o.
R. Štefánika 40, 036 01 Martin
med-centrum@mail.t-com.sk



Plantážne kávy z celého sveta

Internet

- čerstvá káva
- On - line shop
- 24 hodín denne
- bez poštovného
- množstvo informácií
- fórum o káve
- facebook

Home

- kvalitné kávovary
- čerstvo pražená káva
- najširší výber káv
- kávové špeciality

Office

- skvelá káva
- bezplatné nájmy
- rýchle dodávky
- profylaktický servis

www.kafe.sk

BAZZUZ
Č E R S T V Á
K á v a