

Farmakoterapie

Kombinační léčba hypertenze

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC¹; prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC²

¹ 1. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny, Brno; ² Interní kardiologická klinika LF MU FN Brno

Souhrn

Vítovec J., Špinar J. **Kombinační léčba hypertenze.** *Remedia* 2006; 16: x–y.

Česká společnost pro hypertenzi přijala evropskou klasifikaci s třemi předstupni hypertenze (optimální, normální a vysoký normální krevní tlak), třemi stupni hypertenze a izolovanou systolickou hypertenzí jako samostatnou jednotkou. V léčbě hypertenze je zdůrazněna normalizace krevního tlaku a kombinační léčba podle přidružených onemocnění. Nutností je dobrá kontrola systolického krevního tlaku a současná kontrola dalších rizikových ukazatelů. Ke kontrole systolického tlaku o hodnotách pod 140 mmHg bude až v 90 % případů potřeba kombinovat antihypertenziva. Máme možnost jednak kombinovat klasická léčiva – diuretika a β -blokátory, jednak modernější antihypertenziva – blokátory kalciových kanálů a blokátory renin-angiotenzinového systému. Při léčbě modernějšími antihypertenzivy studie prokázaly lepší výsledky v prevenci vzniku cukrovky a srdečního selhání.

Klíčová slova: hypertenze – diuretika – β -blokátory – inhibitory renin-angiotenzinového systému (RAS) – blokátory Ca kanálů.

Summary

Vítovec J., Špinar J. **Combination therapy of hypertension.** *Remedia* 2006; 16: x–y.

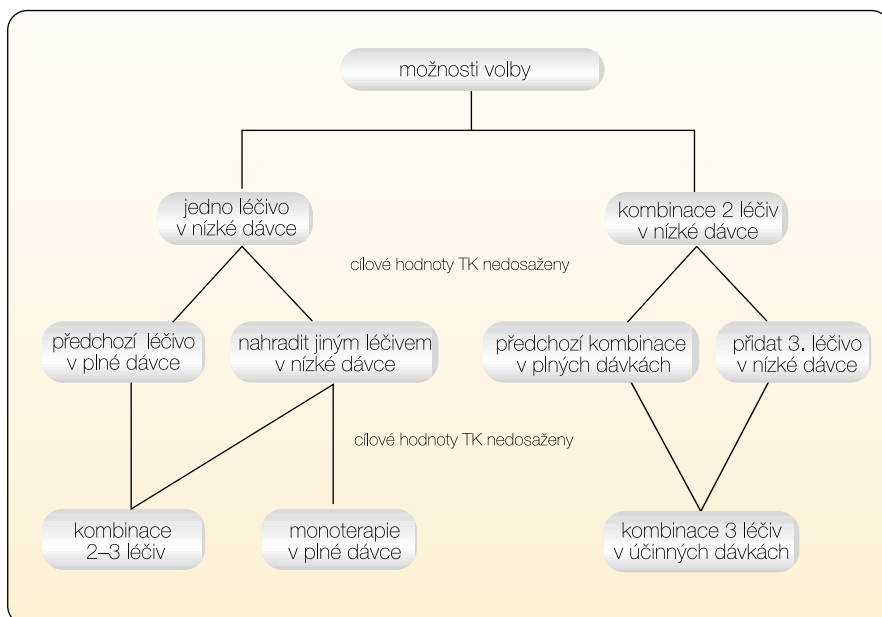
The Czech Society for Hypertension adopted the European classification with three prehypertension categories (optimal, normal and high normal blood pressure), three hypertension categories and isolated systolic hypertension as a separate unit. The need for blood pressure control and the combination therapy taking into account concomitant diseases in hypertension management is underlined. The control of not only systolic blood pressure but also of other risk indicators is crucial. To achieve systolic blood pressure below 140 mmHg, a combination of antihypertensive agents would be needed in as many as 90% of patients. On the one hand, conventional drugs such as diuretics and beta-blockers can be combined but metabolically neutral blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system or calcium channel blockers, i.e. modern antihypertensive drugs, showed better outcomes in studies, particularly in prevention of diabetes and heart failure.

Key words: hypertension – diuretics – β -blockers – RAS inhibitors – calcium channel blockers.

Strategie léčby hypertenze zahrnuje farmakologická i nefarmakologická opatření, správné zahájení a kontrolu léčby. V nefarmakologických přístupech nejsou zásadní změny, nadále platí, že základem je správná životospráva s omezením soli, udržováním optimální tělesné hmotnosti, dostatkem pohybu a omezením podávání léčiv zvyšujících krevní tlak; zákaz kouření je samozřejmostí. Ve farmakologických opatřeních se upřesnila doba zahájení léčby a změnil se i názor na základní antihypertenziva a jejich kombinace [1, 2, 12, 23]. Při léčbě hypertenze u dětí nejsou zásadnější odlišnosti od doporučení u dospělých [5, 11].

V současné době máme tři rovnocenné strategie zahájení a vedení léčby hypertenze (obr. 1).

Strategie INCREASE (zvyšování): byla velmi populární v 70. a 80. letech a je založena na výběru vhodné skupiny léčiv (viz níže); konkrétní přípravek je nejprve podá-



Obr. 1 Strategie léčby hypertenze

ván v malé až střední dávce a podle hodnot krevního tlaku je titrován do dávky maximální, teprve potom je přidáváno druhé léčivo, které je postupně titrováno. Tato strategie je vhodná u nemocných v sekundární prevenci ICHS blokátory RAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu – ACEI, nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II – ARB) [17]. Jednoznačně odmítnout ji musíme u diuretik, kde zvyšování dávky vede především ke zvýšení nežádoucích účinků a jen minimálně k dalšímu snížení krevního tlaku. Obecně se odhaduje, že pro většinu antihypertenziv je 50% dávka zodpovědná za 80 % účinku.

Strategie SWITCH (záměny): byla populární především v Evropě v 90. letech. Pokud se malá či střední dávka jedné skupiny antihypertenziv neosvědčila, je zaměněna za jinou skupinu. Tato záměna se doporučuje 1–2x, pak přistupujeme k titraci dávek a teprve třetím krokem je kombinace antihypertenziv. Tato zdánlivě logická strategie má nevýhodu v tom, že se můžeme „ošidit“ o lékovou skupinu, kterou jsme primárně vybrali jako nejvhodnější, protože byla nedostatečně účinná. Např. o inhibitor ACE u ischemiků či diabetiků, kdy moderní genetiky ukazuje, že tlakovou odpověď na ACEI by bylo možno předpovědět z genotypu. Tato strategie se zdá být výhodná u nekomplikaované hypertenze bez vedlejších onemocnění, kde hledáme nejúčinnější antihypertenzivum. Tuto teorii by do budoucna mohl výrazně zkvalitnit rozvoj genetiky.

Strategie COMBINATION (kombinace 2 a více antihypertenziv): objevuje se na začátku 21. století a má dvě základní varianty.

Varianta 1: Léčbu zahajujeme malou až střední dávkou antihypertenziva, při nedostatečné kontrole přidáváme další lékovou skupinu. Nezájisti-li léčba dvojkombinací dostatečnou kontrolu krevního tlaku, můžeme dávky titrovat nebo přidat třetí lékovou skupinu. Základem kombinační léčby by měla být malá až střední dávka diuretika (thiazid nebo indapamid). Tato varianta je vhodná pro 1. stupeň hypertenze (TK < 160/100 mmHg).

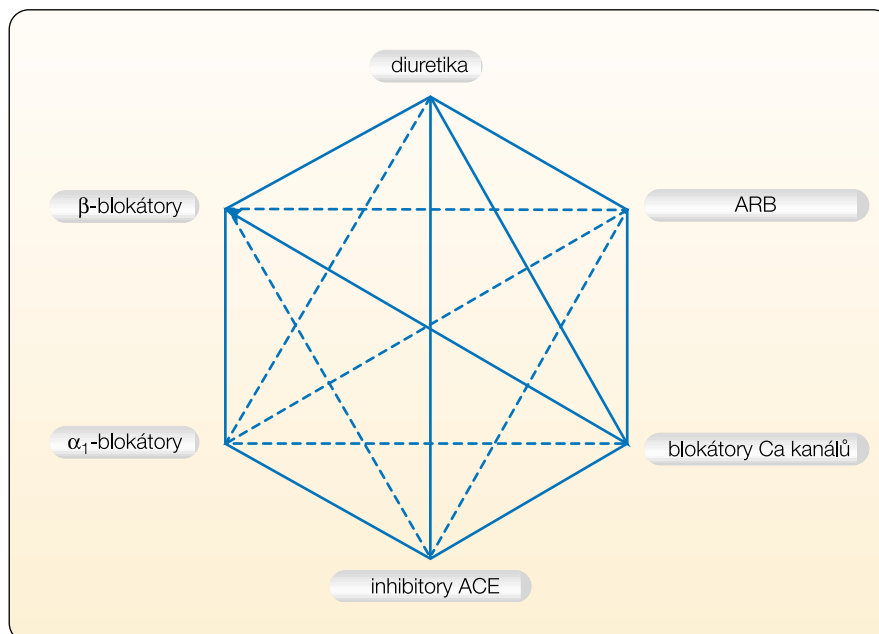
Varianta 2: Léčbu zahajujeme ihned podáváním dvojkombinace malých až středních dávek. Nemělo by chybět diuretikum, výhodné je použít kombinované preparáty v jedné tabletce (zlepšení compliance). Tato varianta je vhodná pro 2. a 3. stupeň hypertenze (TK ≥ 160/100 mmHg).

Kombinační strategie je podpořena především faktem, že k dosažení normalizace krevního tlaku je potřeba u 70–90 % hypertoniků kombinace dvou a více preparátů a že pokles krevního tlaku při střední dávce monoterapie činí asi 10 % výchozí hodnoty a tedy při vstupním TK ≥ 160/100 mmHg je pravděpodobnost normalizace výše tlaku monoterapií mini-

Tab. 1 INDIKACE A KONTRAINDIKACE ZÁKLADNÍCH ANTIHYPERTENZIV

léková skupina	indikace	kontraindikace	
		absolutní	relativní
diuretika (thiazidová)	srdeční selhání, starší nemocní, izolovaná systolická hypertenze	dna	gravidita
diuretika (kličková)	renální selhání, srdeční selhání		
diuretika (antagonisté aldosteronu)	srdeční selhání, po infarktu myokardu	renální selhání, hyperkalémie	
β-blokátory	angina pectoris, po infarktu myokardu, srdeční selhání, tachyarytmie	asthma bronchiale, obstrukční plicní choroba, AVB II.–III. st.	periferní cévní onemocnění, glukózová intolerance, sportovci
blokátory kalciových kanálů (dihydropyridiny)	starší nemocní, izolovaná systolická hypertenze, periferní cévní onemocnění, stenózy karotid, gravidita		tachyarytmie, srdeční selhání
blokátory kalciových kanálů (verapamil, diltiazem)	angina pectoris, stenózy karotid, SV tachykardie	AVB II.–III. st., srdeční selhání	
inhibitory ACE	srdeční selhání, dysfunkce levé komory, po infarktu myokardu, DM 1. typu, proteinurie	gravidita, hyperkalémie, oboustranná stenóza renálních tepen	
antagonisté AII (ARB)	DM 2. typu, diabetická mikroalbuminurie, proteinurie, kašel po ACEI	gravidita, hyperkalémie, oboustranná stenóza renálních tepen	

AVB – atrioventrikulární blok



Obr. 2 Základní antihypertenziva a jejich kombinace dle ESC/ESH 2003

ARB – blokátory receptorů pro angiotenzin II

Tab. 2 LÉČBA HYPERTENZE PODLE PŘIDRUŽENÉHO ONEMOCNĚNÍ

nemoc nebo stav	léčivo volby	kombinace volby	nehodné léčivo
diabetes mellitus I. typu	ACEI, ARB, CAA	ACEI + CAA, ARB + CAA	diuretika
diabetes mellitus II. typu	ARB, ACEI, CAA	ARB + CAA, ACE-I + CAA	diuretika
hyperlipidémie	CAA, ACEI, ARB	ACEI + CAA, ARB + CAA	diuretika, β-blokátory
hyperurikémie	ARB, ACEI, CAA	ARB + CAA, ACEI + CAA	diuretika, β-blokátory
renální insuficience	ACEI, ARB, CAA	ARB + CAA, ACEI + CAA	β-blokátory
stenóza renální tepny	CAA		ACEI, ARB
stáří	DHP, diuretika	DHP + diuretika	ACEI, ARB
izolovaná systolická hypertenze	DHP, diuretika	DHP + diuretika	ACEI, ARB
ischemická choroba srdeční	ACEI, β-blokátory	ACEI + β-blokátory	diuretika
srdeční selhání	ACEI, ARB, β-blokátory, diuretika	ACEI + β-blokátory, ARB + β-blokátory	verapamil
angina pectoris	β-blokátory, CAA, ACEI	β-blokátory + DHP, β-blokátory + ACEI	diuretika
arytmie	β-blokátory, verapamil	β-blokátory + ACEI, verapamil + ACEI	diuretika
bronchitida, asthma bronchiale	CAA, ARB	CAA + ARB	β-blokátory
hepatopatie	diuretika	diuretika + ACEI	
cévní onemocnění včetně TIA	ACEI, CAA	ACEI + CAA	β-blokátory, diuretika
ischémie dolních končetin	ACEI, CAA	ACEI + CAA	β-blokátory
těhotenství	β-blokátory, methyldopa	β-blokátory + methyldopa	diuretika, ACEI
depressivní stavy	ACEI, CAA	ACEI + CAA	β-blokátory
vředová choroba	CAA, ACEI	ACEI + CAA	
obezita	ACEI, CAA	ACEI + CAA	β-blokátory, diuretika
plicní hypertenze	CAA, ACEI	ACEI + CAA	β-blokátory
mladí pacienti	ACEI, CAA, β-blokátory	ACEI + CAA	diuretika
poruchy erekce	ACEI, CAA	ACEI + CAA	β-blokátory, diuretika

ACEI – ACE inhibitory, ARB – blokátory receptorů pro angiotenzin II, CAA – blokátory Ca kanálů, DHP – blokátory Ca kanálů dihydropyridinového typu

mální. Zavedení kombinovaných preparátů tuto strategii významně zkvalitnilo.

Základní strategie zahájení léčby hypertenze dle ESH/ESC je založena na výšce krevního tlaku a posouzení rizikových faktorů, přidružených onemocněních a postižení cílových orgánů. Pro monoterapii máme k dispozici 5 základních skupin antihypertenziv, které můžeme kombinovat (**obr. 2**). α-blokátory uvedené na obrázku nejsou pro monoterapii vhodné a používáme je pouze do kombinací léčby. Plně čáry označují kombinace vhodné, přerušované čáry kombinace méně vhodné.

Každá léková skupina i každá kombinace má svou indikaci, absolutní a relativní kontraindikaci (**tab. 1 a 2**) [1, 19, 21, 23].

Americká doporučení (JNC VII) mají několik odlišností od evropských (**tab. 3**). Především je to mnohem větší důraz kladený na diuretika. Diuretika jsou dle těchto doporučení vhodným lékem do monoterapie pro většinu nemocných a neměla by chybět v žádné kombinaci. Z toho vyplývá i jiné doporučení léčby dvojkombinací, kdy za vhodné dvojkombinace je považován ACEI nebo ARB nebo blokátor Ca nebo β-blokátor v kombinaci s diuretikem [2].

Tato doporučení jasně říkají, že při TK > 20/10 mmHg nad normu máme zvažovat zahájení léčby dvojkombinací.

Britská doporučení se ve většině bodů shodují s doporučeními ESC/ESH [21]. Jako v jediných je zde však uvedeno doporučení pro léčbu hypertenze, která není provázena žádným doprovodným onemocněním či postižením cílových orgánů. Zde je doporučeno u bělochů pod 55 let zahájit léčbu inhibitorem ACE nebo β-blokátorem, nad 55 let diuretikem či blokátorem vápníkových kanálů. U Afroameričanů léčbu zahajujeme vždy diuretikem či vápníkovým blokátorem.

Tři velké klinické studie u ischemické choroby srdeční jasně ukázaly, že podávání inhibitorů ACE je indikováno u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, pokud mají hypertenzi, ale i pokud mají TK < 140/90 mmHg (**tab. 4**), čím nižší je výchozí hodnota krevního tlaku, tím menší je pokles krevního tlaku [4, 9, 15, 17, 20, 22]. Nejnižší kritická hodnota systolického krevního tlaku nebyla dosud popsána (tzv. J-křivka nebyla potvrzena), nejčastěji je udávána hodnota < 90 mmHg, hodnoty 90–110 mmHg jsou pravděpodobně hraniční a při kritických stenózách by mohlo dojít k neprokrvení cílových orgánů. Výskyt kardiovaskulárních příhod je však jednoznačně nižší u systolického krevního tlaku 120 mmHg než u systolického krevního tlaku 130 či 140 mmHg.

Před 3 lety studie LIFE ukázala větší efekt kombinace losartan a diuretikum

Tab. 3 DOPORUČENÍ JNC VII PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY HYPERTENZE

klasifikace hypertenze (mmHg)	modifikace životního stylu	bez přidružených onemocnění a postižení orgánů	s přidruženými onemocněními či postižením orgánů
normální (< 120/80)	doporučit	bez farmakoterapie	bez farmakoterapie
prehypertenze (120–139/80–89)	ANO	bez farmakoterapie	ANO – výběr podle komplikace
stupeň 1 (140–159/90–99)	ANO	thiazidové diuretikum	ANO – výběr podle komplikace
stupeň 2 (> 160/100)	ANO	dvojkombinace thiazidové diuretikum + ACEI nebo ARB nebo CAA nebo β-blokátor	dvojkombinace – výběr podle komplikace

INZ. A4
RENTPRESS

INZ. A4

LOMIR

oproti kombinaci atenolol a diuretikum [3, 13]. Nedávno byly publikovány výsledky studie ASCOT-BPLA, která srovnávala léčbu hypertenze moderní strategií – amlodipin + perindopril oproti klasické terapii atenolol + thiazidové diuretikum u téměř 20 000 hypertoniků (**tab. 5**) [10].

Výsledky této studie zřejmě ovlivní formulaci dalších doporučení pro léčbu hypertenze především tím, že u nekomplikované hypertenze již nebudou β-blokátory a diuretika považovány za základní skupinu antihypertenziv. Stejně tak u ischemické choroby srdeční a diabetes mellitus se základní skupinou léčiv jednoznačně stávají inhibitory ACE a/nebo All antagonisté, renesanci zaznamenávají i kalciové blokátory, které ve studii INVEST (verapamil) byly rovnocenné β-blokátorům u pacientů s ICHS bez srdečního selhání a ve studii CAMELOT (amlodipin) či VALUE (amlodipin) rovnocenné blokátorům RAS (enalapril, valsartan) [6–8].

Studie LIFE a ASCOT-BPLA přinesly taktéž významné potvrzení metabolického účinku ARB a inhibitorů ACE, především nižší výskyt nového diabetes mellitus při této moderní léčbě. Mnozí autoři toto interpretují jako metabolickou neutralitu, a naopak β-blokátorům a diuretikům přisuzují metabolicky negativní účinky. Tato interpretace je pravděpodobně minimálně v první části chybná. Podíváme-li se na výsledky studií VALUE a ALLHAT, zjistíme, že menší výskyt diabetes mellitus byl po léčbě valsartanem (VALUE) i lisinopilem (ALLHAT) než po léčbě amlodipinem. Po diuretikách byl naopak vyšší výskyt nového diabetes mellitus než po amlodipinu. Znamená to, že základní antihypertenziva můžeme rozdělit na tři skupiny – metabolicky negativní (β-blokátory a diuretika), metabolicky neutrální (kalcioví antagonisté) a metabolicky pozitivní (ACEI a ARB). Z tohoto dělení je jasné, že základem léčby hypertenze by měly být metabolicky pozitivní blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron – inhibitory ACE a antagonisté All, a k nim je pak možné přidávat do kombinace další preparáty podle přidružených onemocnění (**obr. 3**) [16, 18, 24].

Stále větší oblibu získávají fixní kombinace [13]. Jejich klady a zápory – viz **tab. 6**.

Závěr

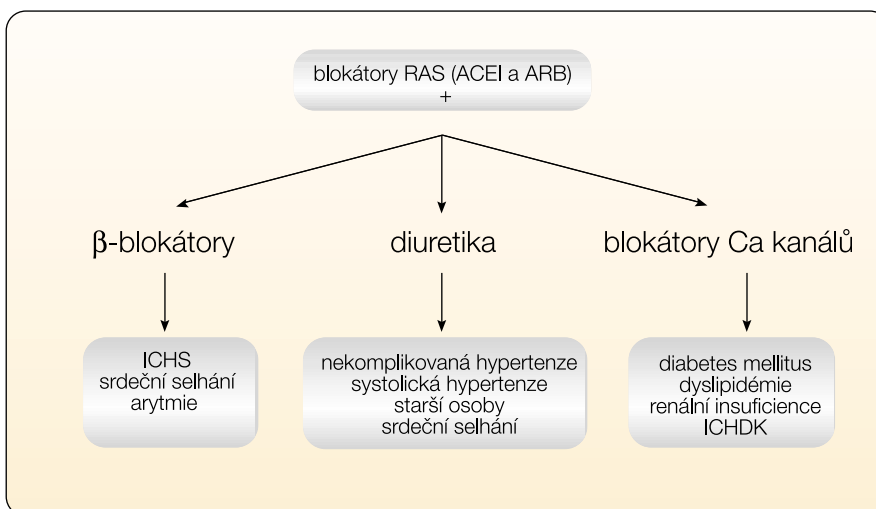
Cílem léčby hypertenze je předcházení kardiovaskulárním komplikacím, čehož se dosahuje dobrou kontrolou krevního tlaku. K této účinné kontrole budeme ve většině případů potřebovat kombinační léčbu dvěma a více antihypertenzivy. Při krevním tlaku $\geq 160/100$ mmHg můžeme léčbu zahajovat ihned dvojkombinací. Základem kombinační léčby u nekomplikované hypertenze by měly být ACEI nebo ARB s nízkou dávkou thiazidového diuretika. Tam

Tab. 4 SROVNÁNÍ STUDIÍ HOPE, EUROPA A PEACE

parametr	HOPE (n = 9 297)	EUROPA (n = 12 218)	PEACE (n = 8 290)
věk (roky)	66	60	64
hypertenze (%)	47	27	45
diabetes mellitus (%)	38	12	17
vstupní hodnota TK (mmHg)	139/79	137/82	133/78
pokles při podávání placebo o (mmHg)	0/2	cca 2/1	1,4/2,4
pokles při aktivní léčbě o (mmHg)	3/3 o 3/1 více než po podávání placebo	cca 7/3 o 5/2 více než po podávání placebo	4,4/3,6 o 3/1 více než po podávání placebo
mortalita při podávání placebo (%)	12,2	6,9	8,1
mortalita při aktivní léčbě (%)	10,3	6,1	7,2
doba trvání studie (roky)	4,5	4,2	4,8
sledovaný lék	ramipril 10 mg	perindopril 8 mg	trandolapril 4 mg

Tab. 5 VÝSLEDKY STUDIE ASCOT-BPLA

parametr	amlodipin + perindopril (n = 9639)	atenolol + diuretikum (n = 9618)	hladina významnosti p
úmrtí na ICHS + nefatální IM + němá ischemie	429 (5 %)	474 (5 %)	0,1
celková mortalita	738 (8 %)	820 (9 %)	0,02
kardiovaskulární mortalita	263 (3 %)	342 (4 %)	0,001
cévní mozková příhoda	327 (3 %)	422 (4 %)	< 0,001
srdeční selhání	134 (1 %)	159 (2 %)	0,1
nový diabetes mellitus	567 (6 %)	799 (8 %)	< 0,001



Obr. 3 Možné základní kombinace v budoucnosti

RAS – renin-angiotenzinový systém, ICHS – ischemická choroba srdeční, ICHDK – ischemická choroba dolních končetin, ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, ARB – blokátory receptoru pro angiotenzin II

kde je hypertenze spojena z vyšším kardiovaskulárním rizikem bychom k ACEI nebo ARB měli přidat blokátor vápníkového kanálu a u nemocných, kteří mají hypertenzi po infarktu myokardu nebo se srdečním selháním je základní kombinace ACEI či ARB s β -blokátory a k nim při TK nad 140/90 lze přidat thiazidové diuretikum při retenci tekutin nebo můžeme zvolit blokátor vápníkového kanálu dihydropyridinového typu (amlodipin, felodipin).

Práce byla vypracována v rámci Výzkumného záměru MŠMT – MSM0021622402.

Tab. 6 VÝHODY A NEVÝHODY FIXNÍCH KOMBINACÍ

výhody	nevýhody
jednoduché dávkování pro lékaře i pacienta	někdy léky s nevhodným dávkovacím intervalem
zlepšená compliance	obtížná titrace
větší účinnost	obtížné posouzení účinnosti jednotlivého preparátu
lepší snášenlivost	obtížné posouzení nežádoucích účinků
většinou nižší cena	velký pokles TK při zahájení léčby

Literatura

[1] Cifková R, Horký K, Widimský J, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. Vnitřní Lék 2004; 50: 709–722.

[2] Cobanian AV, Bakris BL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2003; 289: 2560–2572.

[3] Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, for the LIFE investigators: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoints reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.

[4] Fox KM; The EUROpean Trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet. 2003; 362:782–788.

[5] Janoušek S. Hypertenze u pacientů mladších 21 let. Causa Subita 2003; 6: 322–326.

[6] Julius S, for the VALUE investigators: Outcomes in hypertensive patients at high risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363.

[7] Nissen SE, Tuzcu EM Libby P, for the CAMELOT investigators: Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. JAMA 2004; 292: 2217–2226.

[8] Pepine CJ, for the INVEST investigators: International Verapamil SR/Trandolapril Study. JAMA 2003; 290: 2805–2816.

[9] Pfeffer MA, Domanski M, Rosenberg Y, et al. Prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition (the PEACE study design). Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. Am J Cardiol 1998; 82: 25H–30H.

[10] Poulter NR, for the ASCOT investigators: Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rate noted in the the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). Lancet 2005; 366: 907–913.

[11] Seman T, Dušek J, Janda J. Arteriální hypertenze v dětském věku. Čes Slov Pediatr 2003; 58: 566–578.

[12] Špinar J, Vítovec J, Zicha J. Hypertenze – diagnostika a léčba. Praha, Grada 1999.

[13] Špinar J, Vítovec J. Vývoj doporučení pro léčbu hypertenze. Vnitřní lékařství 2005; 51 : 75–82.

[14] Špinar J, Vítovec J. Losartan v klinických studiích. Kardiologická revue 2005; 7: 195–200.

[15] The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351: 2058–2068.

[16] Vítovec J, Špinar J. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Praha, Grada 2004; 248.

[17] Vítovec J, Špinar J. Inhibitory ACE v sekundární prevenci ICHS. Vnitř Lék 2005; 51: 83–86.

[18] Widimský J, et al. Hypertenze. 2. vydání. Praha, Triton, 2004.

[19] Widimský J jr. Klinické aspekty použití β -blokátorů v léčbě arteriální hypertenze. Vnitř Lék 1997; 43: 221–225.

[20] Widimský P. Studie EUROPA: Úspěch perindoprilu a české kardiologie. Cor Vasa 2004; 46: 7–8.

[21] Williams B, Poulter NR, Brown JM, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV). BMJ 2004; 328: 634–640.

[22] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145–153.

[23] Zanchetti A, for the guidelines committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011–1023.

[24] Souček M, Řiháček I et al. Kombinační léčba hypertenze – proč ji tak málo používáme? Medicina po promoci 2005; 6: 48–54.