

LÉČBA HYPERTENZE V RÁMCI METABOLICKÉHO SYNDROMU

M. Souček, I. Řiháček, P. Fráňa, M. Plachý

Souhrn

Hypertenzním jedincům s metabolickým syndromem by měla být věnována maximální pozornost vzhledem k vysoké prevalenci v populaci, k častému poškození cílových orgánů. V péči o tyto pacienty by měla být zdůrazněna nefarmakologická léčba a farmakologická vždy, pokud je hodnota krevního tlaku 140/90 mmHg a vyšší. Lékem první volby jsou blokátory renin-angiotenzinové osy (ACE inhibitory, sartany). Pokud je léčba nedostačující, je třeba kombinovat tyto léky s blokátory kalciového kanálu, centrálně působícími léky, event. s malou dávkou thiazidového diuretika nebo indapamidu. Dnes máme ze studie HYVET důkazy pro léčbu hypertenze i u pacientů ve vysokém věku.

Klíčová slova

metabolický syndrom – hypertenze – kombinační léčba

Abstract

Hypertension treatment in patients with metabolic syndrome. The issue of hypertension treatment in patients with MS should be approached as topical, considering the high prevalence of these patients in the population and frequent target organ damage. Non-pharmacological management should be preferred in these patients with pharmacological treatment applied always when the blood pressure levels are 140/90 mmHg and higher. Renin-angiotensin axis blockers (ACE-I, sartans) are the first line choice. When the treatment is insufficient, these agents should be combined with calcium channel blockers, centrally acting agents or, alternatively, a low dose thiazide diuretic or indapamide. The HYVET study provided an evidence on hypertension treatment in advanced age patients.

Keywords

metabolic syndrome – hypertension – combination therapy

Úvod

Metabolický syndrom (MS) je stále významnějším zdravotním problémem. Je to dáno jeho narůstajícím zastoupením v populaci v souvislosti s prodlužujícím se věkem a nevhodnou životou správou (stres, přejídání se, nedostatek pohybu, kouření) a prokázaným výrazně negativním vztahem k rozvoji aterosklerózy a ke kardiovaskulární mortalitě a morbiditě.

V prevalenci MS v obecné populaci existují velké geografické, rasové a pohlavní rozdíly [1]. Odhaduje se, že ve vyspělých zemích je tímto syndromem postiženo asi 25–40 % bílé populace [2]. V České republice prof. Cífková zjistila v průřezovém šetření v náhodně vybraném populačním vzorku obyvatel devíti okresů v roce 2000/2001 metabolický syndrom (podle definice ATP III, 1999) u 24,4 % žen a u 32 % mužů [3]. Diagnostická kritéria pro MS nejsou pevně stanovena a lze předpokládat jejich další úpravy ve smyslu doplnění a spíše zpřís-

nění. Prevalence MS u hypertoniků je vyšší než v běžné populaci [4]. S věkem nám narůstá jak hypertenze, tak MS. Léčba hypertenze ve vysokém věku neměla před publikováním studie HYVET jasné důkazy.

MS je charakterizován kombinací jednotlivých rizikových faktorů (viscerální obezita, změny glukózového metabolismu, lipidového metabolismu a vyšší hodnoty krevního tlaku).

Definice: NCEP (National Cholesterol Education Program) ATP III (Adult Treatment III). Tři patologické hodnoty z následujících kritérií splňují definici MS [5]:

- obvod pasu: muži > 102 cm (94),
ženy > 88 cm (80)
- triglyceridy: $\geq 1,7$ mmol/l
- HDL cholesterol: muži < 1,0 mmol/l
ženy < 1,3 mmol/l
- krevní tlak: $\geq 130/\geq 85$ mmHg
- glykemie: $\geq 5,6$ mmol/l

Je charakterizován [6]:

- vysoký výskyt ve středním a vyšším věku (30–40 %)
- kardiovaskulární morbidita a mortalita je významně vyšší než u jedinců bez MS
- je zde 3krát až 6krát vyšší riziko vzniku nového diabetes mellitus
- vyšší riziko vzniku hypertenze

Často souvisí se subklinickým poškozením cílových orgánů (mikroalbuminurie, snížení glomerulární filtrace) a poškozením cílových orgánů (vyšší tuhostí arterií, hypertrofií levé komory srdeční, diastolickou dysfunkcí a zvětšením levé síně, změnami na karotidách).

MS je také často spojen s vyšší hladinou zánětlivé aktivity (hsCRP) což může dále přispívat k progresi aterosklerózy a působit další zhoršení kardiovaskulárního rizika [7].

Všechna současná doporučení pro léčbu jednotlivých komponent MS zdůrazňují jako první krok úpravu životosprávy, zejména snížení tělesné hmotnosti a zvýšení fyzické aktivity. V případě, že nedosáhneme cílových hodnot krevního tlaku (TK), přidáváme farmakologickou léčbu, kde mají přednost anti-hypertenziva metabolicky neutrální nebo anti-hypertenziva, jejichž účinek metabolické poruchy zlepšuje [8].

Cílem léčby MS je snížit vysoké kardiovaskulární a renální riziko a riziko rozvoje diabetu 2. typu.

Nefarmakologická léčba hypertenze v rámci metabolického syndromu

Základní režimová opatření zůstávají hlavním předpokladem úspěšné prevence kardiovaskulárních onemocnění v rámci MS spojeného s hypertenzí. Patří sem především:

- pravidelná životospráva a prevence psychického stresu

- pokles váhy o 7–10 % během 6–12 měsíců (snížený kalorický příjem o 500–1 000 kalorií/den)
- racionální, vyvážená a pravidelná strídání strava – kontrola energetického příjmu, prevence příjmu živočišných tuků a restrikce příjmu soli
- dostatečná pohybová aktivita, resp. její zvýšení (30–45 min denně – střední fyzická zátěž)
- prevence abúzu alkoholu
- zanechání kouření

Změna životního stylu s pozitivním dopadem je dokumentována například v „Diabetes Prevention Program“, kde prevalence metabolického syndromu poklesla během 3,2 roku při uplatnění režimových opatření z 51 % na 43 %, zatímco v kontrolní skupině se prevalence MS zvýšila z 55 % na 61 % [8].

Farmakologická léčba hypertenze v rámci metabolického syndromu

K léčbě MS obecně přistupujeme tak, že léčíme již vyvinuté rizikové faktory – především hypertenzi, diabetes mellitus (DM), dyslipidemii a obezitu. Volíme takové léky, o kterých je podle „medicíny postavené na důkazech“ známo, že snižují kardiovaskulární riziko, respektive brání progresi DM – to vše s požadavkem na minimální nežádoucí účinky.

Farmakologická léčba krevního tlaku je indikována podle „Doporučení České společnosti pro hypertenzi“ [9] již na hladině tzv. vysokého normálního krevního tlaku, tj. 130–139/85–89 mmHg. Je to dáno nakupením rizikových faktorů v rámci MS, kdy absolutní kardiovaskulární riziko je na tzv. vysoké hladině významnosti, tj. rovno a více než 5 % v nejbližších 10 letech. Dále je to dáno přítomností DM a již diagnostikovanými známkami poškození cílových orgánů [10]. Evropská společnost pro hypertenzi (ESH) uveřejnila v listopadovém čísle časopisu Journal of Hypertension přehodnocení evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze z roku 2007 [11]. Uvádí, že u nemocných s vysokým normálním krevním tlakem (130–139/85–89 mmHg) není k dispozici žádná větší studie o příznivém ovlivnění kardiovaskulárního rizika v důsledku antihypertenzní léčby. Jedinou indikací k zahájení farmakologické antihypertenzní léčby je u vysokého normálního krevního tlaku přítomnost diabetes mellitus se současnými známkami subklinického orgánového poškození.

Cílové hodnoty krevního tlaku při antihypertenzní léčbě v rámci metabolického syn-

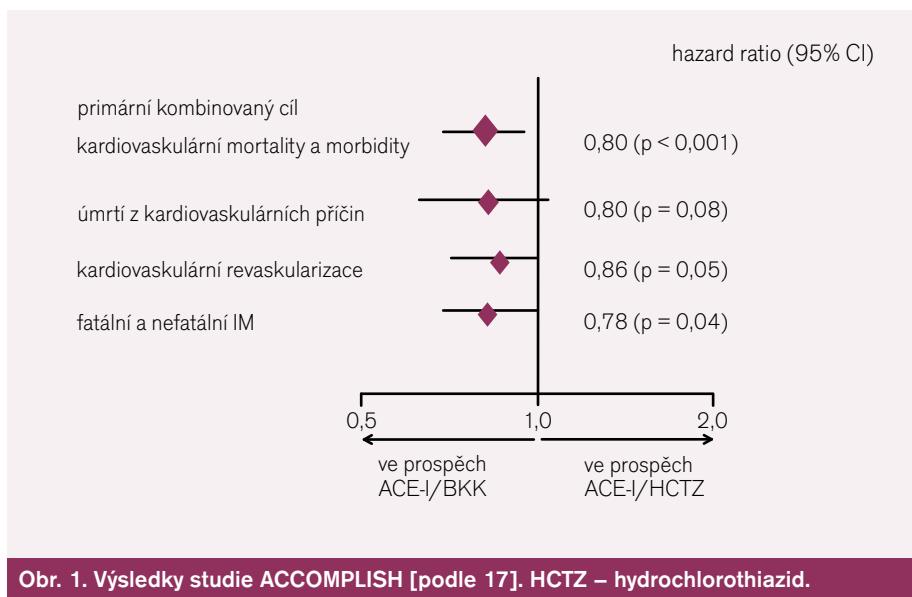
dromu jsou stanoveny obecně na dosažení hladiny < 130/80 mmHg, tj. stejně jako např. u pacientů s manifestním diabetem mellitem 2. typu, respektive obecně u pacientů s celkovým kardiovaskulárním rizikem vysokého stupně. Taktéž zde je na základě přehodnocení evropských doporučení z roku 2009 zásadní změna. Cílový krevní tlak je u všech stupňů hypertenze pod 140/90 mmHg. Přesvědčivé důkazy nám chybí pro snížení krevního tlaku pod 140/90 mmHg u starších osob. Bohužel nemáme ani přesvědčivé důkazy pro snížení TK pod 130/80 mmHg u pacientů s diabetes mellitus, metabolickým syndromem nebo u pacientů s kardiovaskulárními či renálními nemocemi. Podle těchto doporučení by se měly cílové hodnoty TK u pacientů s DM a MS pohybovat mezi 130–139/80–85 mmHg [11].

Volba antihypertenziva u pacienta s metabolickým syndromem

V léčbě hypertenze u osob s MS bychom měli volit antihypertenziva, event. jejich kombinaci podobně jako u nemocných s diabetes mellitus. Inhibitory ACE (ACE-I) a sartany by měly být léky první volby u nemocných s MS, neboť kromě snížení krevního tlaku mají příznivý vliv na inzulínovou senzitivitu, zlepšují fibrinolytickou aktivitu a snížením hladin angiotenzinu II tlumí jeho stimulační vliv na sympatický nervový systém. Léčba hypertenze ACE-I vede rovněž ke snížení výskytu nově vzniklého DM ve srovnání s jinými skupinami antihypertenziv a snížení orgánového poškození. V roce 1998 to byla studie CAPP, která prokázala, že captopril byl stejně účinný v prevenci kardiovaskulární morbiditativy a mortality jako diuretika nebo beta-blokátory. Diabetes mellitus se objevil méně často ve skupině léčené captopriem [12]. Studie STOP Hypertension-2 potvrdila, že u starších osob s hypertenzí jsou inhibitory ACE stejně účinné v prevenci kardiovaskulární morbiditativy a mortality jako blokátory kalciového kanálu (BKK) nebo konvenční terapie diuretiky nebo beta-blokátory [13]. Studie UKPDS prokázala, že z hlediska mikro- i makrovaskulárních komplikací je pro pacienta důležitější účinná léčba TK než kompenzace diabetu [14]. Studie HOPE prokázala výrazný přínos léčby ramipriemem u diabetiků. Především našla nižší incidenci diabetu v průběhu trvání studie [15]. Sartany jsou doporučovány u diabetiků 2. typu jako léky první volby, vzhledem k tomu, že mohou mít kardio-metabolický efekt. Kromě inhibice renin-angiotenzinového systému dokážou zároveň selektivně modifikovat

PPAR-gama receptory a tím příznivě ovlivnit i lipidový a glukózový metabolismus podobně jako thiazolidindiony. Blokátory RAAS bychom měli kombinovat s blokátory kalciových kanálů. Ve studii ASCOT se jasně prokázalo, že léčba kombinací novějších antihypertenziv (amlodipin a perindopril) u hyperteniků se středně vysokým kardiovaskulárním rizikem měla lepší účinek na snížení výskytu všech kardiovaskulárních příhod i na celkovou mortalitu oproti léčbě standardními antihypertenzivy (atenolol a thiazidové diuretikum) a významně snížila riziko vzniku nového diabetu [16]. Ve studii ACCOMPLISH byli sledováni vysoce rizikovní nemocní, mezi nimiž bylo 60 % diabetiků. Při známém negativním metabolickém působení thiazidových diuretik na inzulínovou senzitivitu by právě vysoký podíl nemocných s diabetem ve studii mohl vysvětlit překvapivě velký rozdíl mezi studii osvědčenou léčbou kombinací ACE-I a diuretika na jedné straně a kombinací ACE-I a BKK na straně druhé. Jinými vysvětleními jsou relativně nižší dávka diuretika použita ve studii a také volba hydrochlorothiazidu, který nebyl ve studiích prokazujících kardiovaskulární benefity léčby thiazidy používán.

Studie ACCOMPLISH přináší důležitou informaci. Vysoce rizikovní nemocní (zejména diabetici) mají významný profit z kombinací léčby hypertenze založené na ACE-I a BKK [17] (obr. 1). Také kombinace inhibitorů ACE s blokátory kalciových kanálů (především non-dihydropyridinového typu) mají účinek nejen na snížení TK, ale i na inzulínovou rezistenci. V kombinací terapii s blokátory RAAS můžeme také využít nízkou dávku thiazidových diuretik jako druhý nebo třetí lék. Intenzivní léčba hypertenze u diabetiků snížila výskyt fatálních cévních mozkových příhod a srdečního selhání o více než polovinu. Léčba hypertenze u diabetiků dokáže významně snížit výskyt aterosklerotických komplikací diabetu. Otázkou zůstalo, zda další snižování krevního tlaku povede k dalším příznivým účinkům. Na to měla odpovědět studie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and dia-micronN-MR Controlled Evaluation trial). Studie ADVANCE představuje největší studii u diabetiků 2. typu [18]. Cílem studie bylo zjistit účinek snížení krevního tlaku a intenzivní kontroly glykemie u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Studie měla 2 větve: fixní kombinaci inhibitoru ACE perindoprilu a diuretika indapamidu v počáteční dávce 2,0 mg/0,625 mg denně, která se zvýšila po třech měsících na dávku 4,0 mg perindoprilu + 1,25 mg indapamidu denně v porovnání s placebem. Cílem této části studie bylo zjistit účinky



Obr. 1. Výsledky studie ACCOMPLISH [podle 17]. HCTZ – hydrochlorothiazid.

kombinace perindopril + indapamid u rizikových pacientů s diabetes mellitus. Do studie bylo zařazeno 11 140 pacientů s diabetem 2. typu věkové skupiny nad 55 let, a to jak hypertoniků, tak i pacientů bez hypertenze. Průměrný tlak na počátku studie činil 145/81 mmHg. Studie ADVANCE trvala 4,3 roku. V průběhu studie snížila aktivní léčba krevní tlak oproti placebu o 5,6/2,2 mmHg. Primární kombinovaný parametr byl léčbou významně snížen o 9 %. Výskyt makro- nebo mikro- vaskulárních příhod samotných vykazoval rovněž pokles, který však nebyl statisticky významný. Ze sekundárních parametrů bylo významné především snížení celkové mortality o 14 %. Taktéž kardiovaskulární mortality významně poklesla o 18 % vlivem fixní kombinace perindopril + indapamid (obr. 2). Všechny koronární příhody byly významně sníženy o 14 %. Z parametrů ledvinné funkce byl významně snížen výskyt nově vzniklé mikroalbuminurie o 21 %. Studie ADVANCE přinesla důkazy o významu snížení TK na nižší hodnoty u diabetiků.

Novou je kombinace inhibitoru ACE perindoprilu s blokátorem kalciových kanálů amlodipinem, která je v současné době u nás již uváděna na trh. Obě účinné látky jsou široce využívány v léčbě nejen hypertenze, ale i stabilní ischemické choroby srdeční. O účelnosti této fixní kombinace jsme se měli možnost přesvědčit v řadě studií, přičemž pravděpodobně nejvýznamnější jsou studie ASCOT-BPLA [16] a EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) [19]. Jednalo se o první přímé porovnání dvou antihypertenzních režimů s cílem prokázat rozdíl v celkové mortality a kardiovaskulární morbiditě. Studie zahrnovala soubor (n = 19 257) pacientů s hy-

pertenzí, u kterých byly další kardiovaskulární rizikové faktory. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené „moderními léky“ amlodipinem a perindopilem a „klasickou terapií“ atenololem a bendroflumethiazidem. Cílovou hodnotou TK bylo < 140/90 mmHg a u pacientů s diabetem < 130/80 mmHg. Rozdíl v kardiovaskulární i celkové mortality mezi oběma skupinami byl statisticky významný ve prospěch kombinace perindopril/amlodipin a studie ASCOT byla předčasně ukončena s mediánem sledování 5,5 roku. Rozdíl v mortality z jakékoliv příčiny byl 11 % ve prospěch skupiny perindopril/amlodipin, 24% rozdíl v kardiovaskulární mortality, 13% rozdíl ve výskytu koronárních příhod a 23% rozdíl ve výskytu fatálních i nefatálních cévních mozkových příhod. Studie ASCOT rovněž prokázala snížení rizika nově vzniklého DM o 30 % ve prospěch kombinace perindopril a amlodipin.

Další výhodnou a metabolicky neutrální skupinou antihypertenziv do kombinace jsou I1 – imidazolinové agonisté (rilmenidin, moxonidin).

Léčba hypertenze u velmi starých osob

Dosud jsme neměli doklady o účinnosti a bezpečnosti léčby hypertenze u osob ve věkové skupině nad 80 let. Do studie SYST-EUR byli zařazeni pacienti ve věkové skupině 60 let a více a nebyl nalezen jasný vztah mezi věkem a účinkem léčby na fatální a nefatální kardiovaskulární komplikace. Existovala však shoda, že pokud je hypertenze zjištěna před dosažením 80 let a je léčena, v léčbě se pokračuje a nevysazuje se. Naprosto nejasná však byla otázka, zda u nemocných s hypertenzí zjištěnou ve věku nad 80 let a vyšším máme zahájit antihypertenzní terapii. Byla proto zahájena

studie, která měla zhodnotit možný význam léčby hypertenze u velmi starých osob. Ve studii HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) se řešila otázka léčby hypertenze osob ve věku nad 80 let. Primárním cílem studie byl výskyt mozkových příhod (fatálních a nefatálních) s výjimkou TIA. Sekundární cíle zahrnovaly celkovou mortalitu, kardiovaskulární mortalitu, mortalitu na cévní mozkové příhody a jakékoliv srdeční selhání. Krevní tlak klesl v placebové větvi o 14,5/6,8 mmHg a v aktivně léčené skupině (indapamid + perindopril) o 29,5/12,9 mmHg. Studie byla z etických důvodů předčasně přerušena pro významně nižší celkovou mortalitu a nižší výskyt fatálních cévních mozkových příhod v aktivně léčené skupině po mediánu léčby 1,8 let. Výsledky představují významný pokles celkové mortality o 21 % (obr. 3). Také fatální cévní mozkové příhody byly aktivní léčbou významně sníženy o 39 %. Aktivní léčba vedla také k významnému snížení výskytu srdečního selhání o 64 %. Výskyt nežádoucích účinků byl významně nižší v aktivně léčené skupině oproti placebové 358 vs 448 (p = 0,001). Studie HYVET přináší velmi důležité důkazy o tom, že léčba hypertenze indapamidem, ke kterému byl u více než 70 % pacientů přidán perindopril, přináší výrazně příznivý účinek u velmi starých hypertoniků a vede ke snížení rizika úmrť ze všech příčin, snížení fatálních cévních mozkových příhod a ke snížení incidence srdečního selhání [20].

Jaké je postavení beta-blokátorů a thiazidových diuretik?

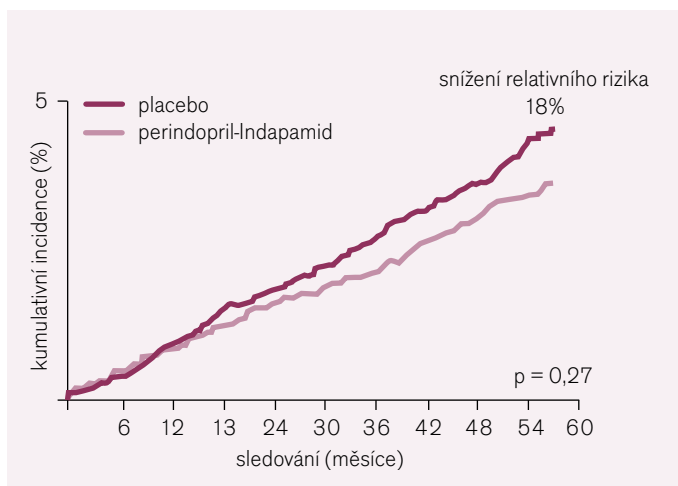
Beta-blokátorům jako lékům první volby bychom se měli v léčbě MS vyhnout pro jejich vedlejší účinky. Především kvůli vyššímu výskytu nově vzniklého diabetes mellitus, nepříznivému ovlivnění váhy, ovlivnění inzulinové senzitivity a změnám v lipidovém profilu. Tyto účinky jsou však minimální nebo zcela chybí při užití beta-blokátorů s vazodilatačním účinkem, jako jsou carvedilol a nebivolol.

Taktéž diuretika vedou k vyššímu výskytu nově vzniklého diabetes mellitus a mají další nepříznivé metabolické účinky, především thiazidová diuretika ve vyšších dávkách. Proto jejich užití jako léku první volby není doporučováno u pacientů s MS.

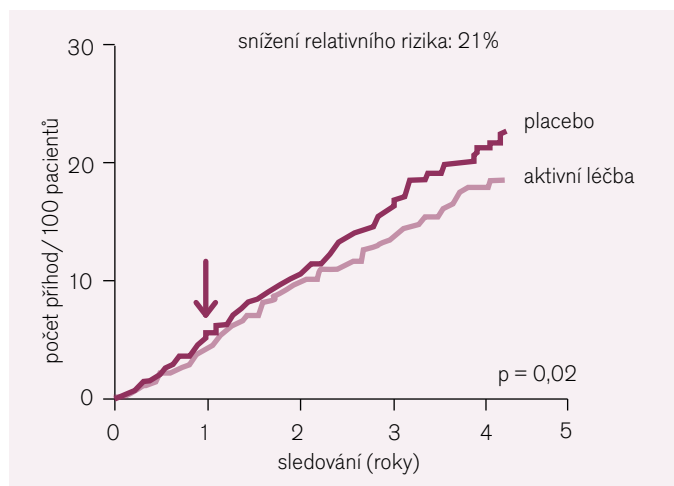
Bohužel v současné době nemáme větší studie, které by přinesly výsledky o léčbě vysokého krevního tlaku u MS.

Závěr

Můžeme tedy shrnout, že je dobře znám dopad určitých typů antihypertenziv na metabolismus sacharidů, lipidů a jejich vztah k diabetes mellitus 2. typu. Z tohoto hlediska se jako nejlepší pro léčbu hypertenze jeví ACE inhibitory,



Obr. 2. ADVANCE: kardiovaskulární mortalita [podle 18].



Obr. 3. HYVET: ovlivnění celkové mortality [podle 20].

AT1 blokátory a I1-imidazolinový agonisté, které zlepšují inzulinovou senzitivitu. V druhé řadě jsou blokátory kalciových kanálů zejména dihydropyridinového typu, které jsou metabolicky neutrální. Metabolicky nepříznivé je naopak působení beta-blokátorů a diuretik zejména thiazidových. Je-li jejich použití například pro určitá přidružená onemocnění přesto žádoucí, je vhodné volit beta-blokátory ze skupiny kardioselektivních nebo ze skupiny s ISA aktivitou, které zasahují do metabolismu sacharidů a lipidů méně, a diuretika volit nejvýše do kombinace v malých dávkách zejména z kalium šetřících látek nebo metabolicky zřejmě neutrálního indapamidového typu. V případě beta-blokátorů kardioselektivního typu lze zejména pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční říci, že jejich kardioprotektivní účinek bude většinou nad nežádoucím metabolickým potenciálem převažovat [21].

Vzhledem k obtížnosti dosažení cílových hodnot je třeba maximálně využívat kombináční terapii, kde základem mají být AT1 blokátory nebo ACE inhibitory do kombinace s blokátory kalciového kanálu nebo diuretiky. Důkazy máme ze studií, které byly ukončeny v posledním období.

Literatura

- Muntner P, He J, Chen J et al. Prevalence of non-traditional cardiovascular disease risk factors among persons with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, diabetes, and the metabolic syndrome: analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Ann Epidemiol* 2004; 14: 686–695.
- Kereiakes DJ, Willerson JT. Metabolic syndrome epidemic. *Circulation* 2003; 108: 1552–1553.
- Cifková R, Škodová Z, Lánská V et al. Trends in blood pressure levels, prevalence, awareness treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2000/2001. *J Hypertens* 2004; 22: 1479–1485.
- Mancia G, Parati G, Borghi C et al. SMOOTH investigators. Hypertension prevalence, awareness, control and as-

sociation with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. *J Hypertens* 2006; 24: 837–843.

5. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.

6. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.

7. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–1350.

8. Cifková R. Hypertenze a metabolický syndrom. In: Widimský J a kol. Hypertenze. 3. rozšířené a přepracované vyd. Praha: Triton 2008, 532-548.

9. Widimský J jr, Cifková R, Špinar J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2008; 54: 101–118.

10. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.

11. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–2153.

12. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–616.

13. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–1285.

14. UK prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in Type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.

15. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 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.

16. Nadar S, Lim HS, Beevers DG et al. Lipid lowering in hypertension and heart protection: observation from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) and the Heart Protection Study. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 815–817.

17. Jamerson KA, on behalf of the ACCOPLISH investigators. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. American College of Cardiology Scientific Sessions; March 31, 2008; Chicago, IL.

18. Patel A and ADVANCE Collaborating Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.

19. Fox KM. 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.

20. Beckett 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.

21. Nevrlika J, Souček M. Metabolický syndrom a hypertenze. *Remedia* 2006; 16: 146–151.

Doručeno do redakce 12. 4. 2010

Přijato po recenzi 15. 4. 2010

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
MUDr. Ivan Řiháček, Ph.D.
MUDr. Petr Fráňa, Ph.D.
MUDr. Martin Plachý

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
miroslav.soucek@fnusa.cz