

CO NOVÉHO V HYPERTENZI?

M. Souček

Souhrn

Aliskiren představuje novou antihypertenzní látku s prokázaným účinkem u mírné a středně těžké hypertenze s velmi dobrou snášenlivostí. Je zatím jediným zástupcem nové třídy antihypertenziv – přímé inhibitory reninu. Aliskiren je účinný v monoterapii a jeho přidání do kombinační léčby zajišťuje další snížení krevního tlaku. V další části se věnujeme léčbě hypertenze u pacientů s diabetes mellitus. Cílové hodnoty TK jsou < 130/80 mmHg. Antihypertenzní léčba je vhodná i u pacientů s vysokým normálním TK (130–139/85–89 mmHg). Blokáda systému RAS (ACE-I nebo AT1-blokátory) je upřednostňována. Často je nutná kombinační léčba. Poslední část pojednává o studii HYVET, která řešila otázku léčby hypertenze osob ve věku nad 80 let. Studie přináší velmi důležité důkazy o tom, že léčba hypertenze indapamidem, ke kterému byl u více než 70 % pacientů přidán perindopril, přináší výrazný příznivý účinek u velmi starých hypertoniků a vede ke snížení rizika úmrtí ze všech příčin, snížení fatálních cévních mozkových příhod a snížení incidence srdečního selhání.

Klíčová slova

antihypertenzní léčba – aliskiren – diabetes mellitus – indapamid – kombinační léčba

Abstract

What is new in hypertension? Aliskiren represents a new antihypertensive agent with the proven efficacy in mild and moderate hypertension and with a very good tolerability profile. It is so far the only representative of the new class of antihypertensives – direct rennin inhibitors. Aliskiren is effective in monotherapy and its addition to a combination treatment secures further blood pressure reduction. Subsequent section of the paper focuses on antihypertensive treatment in patients with diabetes mellitus. The target values are < 130/80 mmHg. Antihypertensive treatment is appropriate in patients with high normal BP (130–139/85–89 mmHg). RAS blockade is preferred (ACE-I or AT1-blockers). Combination treatment is often needed. The last section discusses the HYVET study that researched the issue of hypertension treatment in patients over 80 years of age. The study provides very important evidence that hypertension treatment with indapamide that was in more than 70% of patients combined with perindopril, provides significant positive effect in very old patients with hypertension and leads to reduction in the risk of all-cause mortality, reduction in fatal cerebrovascular events and reduction in the risk of heart failure.

Keywords

antihypertensive treatment – aliskiren – diabetes mellitus – indapamide – combination treatment

Úvod

Co nového v hypertenzi? Otázka jistě složitá, otázka, kterou můžeme pojmut z mnoha hledisek. Proto jsem si vybral pouze tři oblasti: nové léky, léčba hypertenze a diabetes mellitus a léčba hypertenze u velmi starých osob.

Aliskiren – přímý inhibitor reninu

Aliskiren je perorálně účinný, nepeptidový, silný a selektivní přímý inhibitor lidského reninu. Terapeutickou indikací aliskirenu je léčba esenciální hypertenze. Podstatou jeho účinku je přímá inhibice reninu. Doporučenou dávkou je 150 mg jedenkrát denně. U pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven, může být dávka zvýšena na 300 mg jedenkrát denně. Antihypertenzní účinek je přítomen v dostatečné míře (85–90 %) za dva týdny po zahájení léčby dávkou 150 mg jedenkrát denně. Aliskiren může

být podáván samostatně nebo v kombinaci s jinými antihypertenzními přípravky. Kontraindikace je při hypersenzitivitě na léčivou látku a ve 2. a 3. semestru těhotenství. Nežádoucí účinky aliskirenu se vyskytují zřídka.

Mechanismus účinku

Aliskiren přímým účinkem na enzym reninu blokuje renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAS) v bodě aktivace tím, že blokuje konverzi angiotenzinogenu na angiotenzin I a snižuje hladiny angiotenzinu I a angiotenzinu II. Zatímco ostatní látky, které inhibují RAS (ACEI a blokátory pro angiotenzin II (ARB)), působí kompenzační zvýšení reninové aktivity v plazmě (Plasma Renin Activity – PRA), léčba aliskirenem snižuje PRA u pacientů přibližně o 50–80 %. Podobné snížení bylo pozorováno, když byl aliskiren kombinován s jinými antihy-

pertenzními látkami. Zvýšená PRA byla nezávisle spojována se zvýšením kardiovaskulárního rizika u pacientů s hypertenzí a normotenzí. Klinický význam rozdílů v účinku na PRA není v současné době znám. Po perorálním podání bylo vrcholové koncentrace aliskirenu v plazmě dosaženo za 1–3 hod [1].

Azizi et al [2] zjistili, že kombinace 300 mg aliskirenu se 160 mg valsartanu zabrání zvýšení PRA a zvýšení plazmatické koncentrace angiotenzinu I a angiotenzinu II, ke kterému dochází při léčbě samotným valsartanem. I nižší dávky – 150 mg aliskirenu a 80 mg valsartanu – měly větší účinek na plazmatickou reninovou aktivitu a aldosteron v moči než monoterapie 160 mg valsartanem.

Stanton et al [3] porovnali antihypertenzní účinek a bezpečnost aliskirenu (dávky 37,5, 75, 150 a 300 mg) podaného jedenkrát denně jako orální kapsle s účinkem blokátoru AT1 losartanu v dávce 100 mg. Jednalo se o randomizovanou dvojité slepou paralelní studii, které se účastnilo 226 pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí. Ve studii vedl aliskiren k poklesu ambulantního systolického TK a k poklesu PRA, přičemž velikost poklesu závisela na dávce. Ambulantně sledovaný denní systolický tlak poklesl obdobně po aliskirenu v dávce 75, 150 a 300 mg denně jako po 100 mg losartanu.

Gradman et al [4] porovnali účinek aliskirenu (150, 300 nebo 600 mg denně) a blokátoru AT1 irbesartanu (150 mg denně) v randomizované dvojité slepé placebem kontrolované paralelní osmítýdenní studii u 652 pacientů s mírnou a středně těžkou hypertenzí. Aliskiren významně snížil kazuální diastolický TK vsedě, přičemž velikost poklesu souvisela s dávkou. Křivka „dávka-účinek“ však byla plochá. Dávka aliskirenu 150 mg měla obdobný účinek jako 150 mg irbesartanu. Dávka 300 mg aliskirenu měla poněkud větší antihypertenzní účinek než dávka 150 mg irbesartanu. Je však třeba zdůraznit, že další zvyšování dávky aliskirenu se zatím nejeví příliš účelné, protože vztah dávky a antihypertenzního účinku u dávky 300 mg se

výrazně oplošťuje. Tyto předběžné klinické studie ukazují, že aliskiren podaný jednou denně snižuje krevní tlak obdobně jako standardní dávky známých blokátorů AT1.

Villamil et al [5] porovnali aliskiren s hydrochlorothiazidem u 2 276 pacientů. Porovnali účinnost 150 mg a 300 mg aliskirenu s následujícími dávkami hydrochlorothiazidu: 6,25 mg, 12,5 mg a 25 mg. Aliskiren 300 mg snižoval mírně systolický a diastolický tlak v porovnání s hydrochlorothiazidem v dávce 25 mg; nevykazoval větší účinnost než hydrochlorothiazid, jejich kombinace však vedla k většímu poklesu krevního tlaku. Snižování plazmatické reninové aktivity, ke které dochází při léčbě aliskirenem i při kombinaci aliskirenu s hydrochlorothiazidem, přetrvávalo až měsíc po náhlém vysazení léku.

Údaje z osmi randomizovaných, multicentrických studií zahrnují zkušenosti s léčbou aliskirenem u 8 570 hyperteniků [6]. Trvání léčby v těchto studiích činilo 6–52 týdnů. Tyto údaje ukazují, že aliskiren účinně snižuje krevní tlak nezávisle na věku nemocných nebo pohlaví, je velmi dobře snášen a lze jej účinně kombinovat s většinou ostatních antihypertenziv s výjimkou blokátorů AT1 [6]. Aliskiren účinně snižuje krevní tlak, přičemž účinek je závislý na dávce aliskirenu až do dávky 300 mg. Zvýšení na 600 mg již k výraznějšímu poklesu krevního tlaku nevede.

Nové údaje klinických studií fáze III ukázaly, že aliskiren je účinným antihypertenzivem u diabetiků s hypertenzí, a to jak ve formě monoterapie, tak v kombinaci s ramipilem. Na kongresu Evropské společnosti pro hypertenzi v Madridu v roce 2006 ukázala studie Uresina et al [7], že kombináční léčba aliskirenu s ramipilem poskytuje větší antihypertenzní účinek než monoterapie každým z uvedených dvou antihypertenziv. Aliskiren navíc snižoval systolický tlak více než ramipril. Studie také naznačila, že léčba touto kombinací snižuje výskyt kašle působeného monoterapií ramipilem. Studie zahrnovala 837 nemocných s diabetem a hypertenzí. Tito pacienti jsou vysoce riziková a vyžadují radikální snížení TK.

Aliskiren snižuje krevní tlak po dobu 24 hod, jak ukázala studie používající 24hodinové monitorování krevního tlaku [8].

Kombinace aliskirenu s blokátorem AT1 (a podobně s inhibitory ACE) se jeví teoreticky zajímavá proto, že aliskiren může neutralizovat kompenzatorní zvýšení PRA a angiotenzinu II stimulované blokátorem AT1 nebo inhibitory ACE. Je možné, že lepší výsledky

by mohly být zjištěny u pacientů s hypertenzí provázenou vysokou PRA. Hlavní výhodou inhibitoru reninu aliskirenu oproti inhibitorům ACE a blokátorům AT1 je skutečnost, že při jeho použití klesá plazmatická reninová aktivita a dále že angiotenzin I a angiotenzin II nestoupají (při léčbě dosavadními látkami ovlivňujícími renin-angiotenzinový systém), a naopak stoupají plazmatické koncentrace angiotenzinu I a angiotenzinu II. Výhodou je jeho velmi dobrá snášenlivost [9].

Studie ALOFT (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment Trial) [10] randomizovala 302 pacientů se stabilizovaným srdečním selháním stadia NYHA II–IV s probíhající nebo předchozí hypertenzí a zvýšeným mozgovým natriuretickým peptidem (Brain Natriuretic Peptide – BNP) nad 100 pg/ml k léčbě 150 mg aliskirenu nebo placebo. Pacienti museli být léčeni beta-blokátorem a inhibitory ACE nebo blokátorem AT1. Téměř všichni pacienti byli ve stadiu NYHA II–III. Po 12 týdnech léčby došlo u pacientů léčených aliskirenem k významnému poklesu plazmatické reninové aktivity, BNP i NT-proBNP a aldosteronu v moči. Echokardiografická část studie ukázala významné zlepšení parametrů mitrální insuficience ($p = 0,0006$) a plicního tlaku levé komory ($p = 0,047$). Studie byla menšího rozsahu, proto nemohl být hodnocen dopad aliskirenu na klinické příhody.

Studie AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes Trial) [11] je mezinárodní, randomizovaná, dvojité slepá studie. Do studie bylo zařazeno 599 pacientů ve věku 18–85 let, kteří měli diabetes mellitus 2. typu a nefropatii (definovanou poměrem albumin/kreatinin z ranní moči nad 300 mg/g nebo nad 200 mg/g u pacientů léčených antihypertenzivy blokujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém). V 15 zemích a 150 centrech bylo celosvětově vybráno 1 892 vhodných pacientů. 805 pacientů vstoupilo do tříměsíční periody, kde byly vysazeny všechny léky blokující renin-angiotenzin-aldosteronový systém a léčba byla zahájena maximální doporučenou renoprotektivní dávkou losartanu (100 mg denně) plus další antihypertenziva, kdy cílem bylo dosáhnout krevního tlaku pod 130/80 mmHg. Randomizovaní pacienti dostávali 150 mg aliskirenu jedenkrát denně po dobu tří měsíců, dávka byla zvýšena na 300 mg na další tři měsíce a srovnána s placebem. Primárním cílem bylo procentuální snížení poměru albumin/kreatinin měřené v ranním vzorku moči v šestém měsíci léčby. Léčba 300 mg aliskirenu denně vedla

k poklesu poměru albumin/kreatinin o 20 % ve srovnání s placebem ($p < 0,001$). Snižování o 50 % a více bylo dosaženo u 24,7 % pacientů, kteří dostávali aliskiren, ve srovnání s 12,5 % pacientů na placebo ($p < 0,001$). Rozdíl v krevním tlaku mezi oběma rameny byl minimální, při léčbě aliskirenem poklesl systolický krevní tlak o 2 mmHg a diastolický o 1 mmHg. Nebyl rozdíl ve výskytu vedlejších účinků. Aliskiren může působit renoprotektivně nezávisle na poklesu krevního tlaku u pacientů s hypertenzí, diabetes mellitus 2. typu a nefropatii v doporučené léčebné dávce.

Studie ALLAY (ALiskiren in Left Ventricular Assessment of Hypertrophy) [12]. Jedná se o 36týdenní studii porovnávající monoterapii blokátorem AT1 losartanem v dávce 100 mg, aliskirenem v dávce 300 mg a kombinaci obou uvedených léků. Hlavním cílem je posouzení vlivu léčby na regresi hypertrofie levé komory srdeční a její geometrii hodnocené pomocí nukleární magnetické rezonance. Do studie bylo zahrnuto 480 pacientů s hypertenzí a hypertrofií levé srdeční komory. Kombinační terapie aliskiren/losartan 300/100 mg vedla k numericky většímu snížení indexu hmotnosti levé komory (Left Ventricle Mass Index – LVMI) oproti monoterapii losartanem 100 mg, které však nedosáhlo statistické významnosti (6,4 % vs 4,7 %, $p = 0,52$). Všechny tři léčebné možnosti vedly k významnému snížení LVMI za 36 měsíců oproti začátku léčby ($p < 0,0001$). Hodnocen byl také vztah mezi změnou krevního tlaku a hypertrofií levé komory. Větší pokles systolického krevního tlaku byl asociován s větším poklesem LVMI proti počátku studie. Ovlivnění LVMI bylo nejvýznamnější u těch pacientů, kde došlo ke snížení systolického TK o více než 16 mmHg, a nejmenší u těch, kde byl naopak systolický TK zvýšen nad 4,7 mmHg.

Aliskiren představuje novou antihypertenzní látku s prokázaným účinkem u mírné a středně těžké hypertenze s velmi dobrou snášenlivostí. Je zatím jediným zástupcem nové třídy antihypertenziv – přímé inhibitory reninu. Aliskiren je účinný v monoterapii a jeho přidání do kombináční léčby zajišťuje další snížení krevního tlaku. Díky dlouhému poločasů je aliskiren podáván jedenkrát denně a jeho účinek přetrvává více než 24 hod. Tím zaručuje účinnou kontrolu krevního tlaku i v časných ranních hodinách. Další studie by měly prokázat jeho dlouhodobý kardio- a nefroprotektivní efekt ve srovnání s dalšími blokátory RAS nebo ve vzájemné kombinaci. Výsledky prvních klinických studií v této oblasti se jeví velmi nadějně.

Význam intenzivní léčby hypertenze u diabetiků

Studie HOT prokázala u hypertoniků s diabetem, že snížení diastolického tlaku na hodnoty 80 mmHg vedlo k polovičnímu výskytu velkých kardiovaskulárních příhod v porovnání se skupinou, u níž byl diastolický tlak snížen jen na hodnoty 90 mmHg [13]. Tento náleze je i v souladu se studií UKPDS, která rovněž prokázala menší výskyt makro- i mikrovaskulárních komplikací u diabetiků s agresivněji léčenou hypertenzí. Autoři v této studii porovnali intenzivní léčbu hypertenze při diabetu s běžnou léčbou hypertenze. Výsledky ukázaly, že intenzivní léčba hypertenze při diabetu má daleko větší dopad na makro- i mikrovaskulární komplikace diabetu než běžná léčba hypertenze. Průměrná hodnota TK dosažená ve skupině intenzivně léčené (cíl pod 150/85 mmHg) byla 144/82 mmHg, ve skupině méně intenzivně léčené 154/88 mmHg (cíl pod 180/105 mmHg). Intenzivní léčba hypertenze u diabetiků vedla ve studii UKPDS 38 k výraznému snížení kardiovaskulární a cerebrovaskulární morbidity a mortality, přestože průměrný rozdíl dosažených hodnot krevního tlaku mezi oběma skupinami činil pouze 10/5 mmHg [14]. 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 diamiconN-MR Controlled Evaluation trial). Studie ADVANCE představuje největší studii u diabetiků 2. typu [15]. Cílem studie bylo zjistit účinek snížení krevního tlaku a intenzivní kontroly glykemie u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Studie měla dvě větve: rameno snižující krevní tlak bylo randomizovanou, dvojitě slepou, placebem kontrolovanou studií, zatímco rameno zlepšené kontroly glykemie je prospektivní, randomizovanou, otevřenou studií se zaslepeným hodnocením parametrů. Snížení krevního tlaku se opíralo o 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 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. Podmínkou pro zařazení byla přítomnost alespoň jednoho rizikového faktoru: věk 65 let a více, makrovaskulární nebo mikrovaskulární onemocnění v anamnéze, diagnostika IM stanovená více než 10 let, jiný závažný kardiovaskulární rizikový faktor. Průměrný tlak na počátku studie činil 145/81 mmHg. Studie ADVANCE trvala 4,3 roky. V průběhu studie snížila aktivní léčba krevní tlak oproti placebo o 5,6/2,2 mmHg. Primární kombinovaný parametr byl léčbou významně snížen o 9 %. Výskyt makro- nebo mikrovaskulárních příhod samotných vykazoval rovněž pokles, který však nebyl statisticky významný. Ze sekundárních parametrů bylo významné především snížení celkové mortality o 14 %. Taktéž kardiovaskulární mortalita významně poklesla o 18 % vlivem fixní kombinace perindopril + indapamid. 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. Výsledky studie ADVANCE tak přinesly potvrzení významu cílových hodnot TK nižších než 130/80 mmHg u pacientů s diabetem. Rozdíl počtu úmrtí v obou skupinách byl sice nesignifikantní, nicméně s pozitivním trendem ve prospěch intenzivní léčby hyperglykemie, což je důležité v souvislosti s nedávno zveřejněnými kontroverzními výsledky studie ACCORD. Na rozdíl od ní byla léčba hyperglykemie ve studii ADVANCE řízena podle glykemie nalačno a cílového HbA_{1c} bylo dosahováno pozvolna, byla také použita jiná farmakoterapie [16].

Léčba hypertenze u velmi starých osob

Dosud jsem 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 nevyzazuje se. Naprosto nejasná však byla otázka, zda u nemocných s hypertenzí zjištěnou ve věku nad 80 let a vyšším máme zahájit anti-hypertenzní terapii. Byla proto zahájena studie, která měla zhodnotit možný význam léčby

hypertenze u velmi starých osob. Ve studii HYVET (Hypertension in the Very Old 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 %. 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 výrazný příznivý účinek u velmi starých hypertoniků a vede ke snížení rizika úmrtí ze všech příčin, snížení fatálních cévních mozkových příhod a ke snížení incidence srdečního selhání [17].

Literatura

1. Zhao Ch, Vaidyanathan S, Yeh CM et al. Aliskiren exhibits similar pharmacokinetics in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 1125–1134.
2. Azizi M, Médard J, Bissery A et al. Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the AT1 receptor antagonist valsartan on the angiotensin II – renin feedback interruption. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3126–3133.
3. Stanton A, Jensen C, Nussberger J et al. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 2003; 42: 1137–1143.
4. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL et al. Aliskiren, a Novel Orally Effective Renin Inhibitor, Provides Dose-Dependent Antihypertensive Efficacy and Placebo-Like Tolerability in Hypertensive Patients. *Circulation* 2005; 111: 1012–1018.
5. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D et al. Renin inhibitor with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25: 217–226.
6. Weir M, Bush C, Zhang J et al. Antihypertensive efficacy and safety of the oral renin inhibitor aliskiren in patients with hypertension: a pooled analysis. *World con-*

gress of Cardiology 2006; September 2–6, 2006, Barcelona, Spain. Eur Heart J 2006; Abstract 1796.

7. Uresin Y, Tailor AA, Kilo C et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2007; 8: 190–198.

8. Oh BH, Mitchell J, Herron JR et al. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1157–1163.

9. Oparil S, Yarows S, Patel S et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. Lancet 2007; 370: 221–229.

10. McMurray JV, Pitt B, Latini A et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. Circulation: Heart Failure 2008; 1: 17–24.

11. Parving HH, Persson F, Lewis JB et al. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in

type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2008; 358: 2433–2446.

12. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, either alone or in combination with losartan, compared to losartan, on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: The aliskiren left ventricular assessment of hypertrophy (ALLAY) trial. Presented at the American College of Cardiology, 57th Annual Scientific Session, March 31st, 2008.

13. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effect of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised Trial. HOT Study Group. Lancet 1998; 351: 1755–1762.

14. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 1998; 317: 703–713.

15. Patel A and ADVANCE Collaborative Group. McMahon S, Chalmers J, Neal B et al. 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.

16. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. N Engl J Med 2008; 358: 2630–2633.

17. 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.

Doručeno do redakce 18. 3. 2009

Přijato po recenzi 24. 4. 2009

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

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