

LIPcontrol 2 aneb co se změnilo po 3 letech

LIPcontrol 2 what has changed after 3 years

Martin Šatný, Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ MUDr. Martin Šatný | martin.satny@vfn.cz | www.vfn.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 12. 8. 2020

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 5. 9. 2020

Abstrakt

Aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) představují nejčastější příčinu morbidit a mortality, a to nejen ve vyspělých zemích. Kardiovaskulární (KV) riziko je kontinuem působení dílčích rizikových faktorů, kterými jsou především arteriální hypertenze (AH), dyslipidemie (DLP), kouření nebo diabetes. S prohlubujícími se znalostmi o ASKVO se neustále aktualizují doporučené postupy pro management KV-rizika; zejména v oblasti léčby DLP jsou požadovány stále ambicióznější cílové hodnoty. Realita klinické praxe však často není ideální a velká část nejrizikovějších pacientů nemá rizikové faktory ASKVO pod kontrolou. Projekt LIPcontrol 2 navázal na obdobný projekt uskutečněný v roce 2016 a opět si kladl za cíl zmapovat epidemiologické údaje o výskytu, léčbě a kontrole AH/DLP v České republice. LIPcontrol 2 se tedy zabývá nejen otázkou, jak se změnila epidemiologie těchto dvou zásadních rizikových faktorů, ale také běžná klinická praxe během 3 let od uveřejnění výsledků původního projektu.

Klíčová slova: arteriální hypertenze – aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) – dyslipidemie – LIPcontrol 2

Abstract

Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is the most common cause of morbidity and mortality, not only in developed countries. Cardiovascular (CV) risk is a continuum of action of partial risk factors, especially arterial hypertension, dyslipidemia, smoking or diabetes. With the deepening knowledge of ASCVD, the recommended procedures for CV risk management are constantly updated; especially in the field of dyslipidemia treatment – increasingly ambitious target values are required. However, the reality of clinical practice is often not ideal and a large proportion of the most risk patients do not have risk factors under control. The LIPcontrol 2 project followed a similar project carried out in 2016 and again aimed to map epidemiological data on the incidence, treatment and control of AH/DLP in the Czech Republic. LIPcontrol 2 therefore addresses not only the question of how the epidemiology of these two major risk factors has changed, but also the current clinical practice within 3 years after the publication of the results of the original project.

Key words: arterial hypertension – atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) – dyslipidemia – LIPcontrol 2

Úvod

V České republice (ČR) činí roční úmrtnost na aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) z celkové mortality u mužů 44 % a u žen 47,5 %, čímž se ASKVO řadí na první místo mezi příčinami mortality v ČR [1]. ASKVO jsou determinována řadou rizikových faktorů (RF), jež můžeme jednoduše rozdělit na ovlivnitelné, což jsou arteriální hypertenze (AH), dyslipidemie (DLP), kouření nebo diabetes mellitus 2. typu (DM2T), obezita a kouření, a neovlivnitelné, což jsou věk, pohlaví, pozitivní rodinná anamnéza a genetické pozadí.

Aktivní pátrání po ovlivnitelných RF spolu s jejich adekvátní intervencí má zcela zásadní preventivní dopad. V současnosti

domácí i zahraniční odborné společnosti vydávají pravidelně aktualizace doporučených postupů jak tyto RF účinně kontrolovat, resp. jakých cílových hodnot dílčích parametrů dosahovat, abychom přinesli pacientům co největší benefit [2,3]. I přes rozšiřující se znalosti i léčebné možnosti se často nedaří dosahovat ambiciózních cílových hodnot, tak jak vplynulo například i z výsledků předchozího sledování LIPcontrol [4].

Od května do června 2019 se uskutečnilo sledování LIPcontrol 2, jež analyzovalo výskyt, management a kontrolu AH/DLP ve velkém vzorku pacientů sledovaných v ordinacích praktických lékařů v celé ČR. Jedním z cílů práce bylo také zhodno-

cení změn v běžné klinické praxi od uveřejnění výsledků původního projektu LIPIcontrol na jaře 2018 [4].

Metodika projektu

Metodika projektu LIPIcontrol se v průběhu let nezměnila, tj. stále vychází z doporučených postupů pro management léčby AH z roku 2017 a DLP z roku 2016. V jednotlivých centrech bylo vždy vyšetřeno 10 po sobě jdoucích pacientů (starších 18 let) se stanovenou diagnózou AH a DLP, a to v průběhu maximálně 6 týdnů. Vstupně byly analyzovány epidemiologické a demografické údaje, RF ASKVO, komorbidity a evaluována medikace probandů. V rámci prvotního vyšetření byly dále za-

znamenány základní antropometrické parametry a změřen krevní tlak (vsedě po 5 minutách klidu). V tabulce (tab. 1) jsou pro přehlednost shrnuty definice jednotlivých sledovaných RF v rámci projektu LIPIcontrol 2.

Základní charakteristika populace projektu LIPIcontrol 2

Celkem bylo do projektu zařazeno 3 475 dospělých pacientů, z nichž bylo 56 % mužů a 44 % žen průměrného věku 65 let (maximum 103 let, minimum 20 let). Více než 60 % pacientů navštívilo lékaře při pravidelné kontrole, 30 % kvůli preskripci medikace a 4 % pacientů kvůli provedení předoperačního vyšetření.

Tab. 1 | Definice sledovaných RF ASKVO

definice dyslipidemie (3 různé)

1. hypercholesterolemie – hodnoty LDL-C > 1,8 mmol/l, respektive > 2,5 mmol/l nebo 3,0 mmol/l dle kategorie kardiovaskulárního rizika
2. hypertriglyceridemie – triglyceridy (TG) > 1,7 mmol/l
3. nízké hodnoty HDL-C – muži < 1,0 mmol/l, ženy < 1,2 mmol/l

definice pozitivní rodinné anamnézy předčasné manifestace KVO

1. manifestace u prvostupňových mužských příbuzných ve věku do 55 let
2. manifestace u prvostupňových ženských příbuzných ve věku do 65 let

definice diabetes mellitus (2 různé)

1. alespoň 2krát zachycená glykemie $\geq 7,0$ mmol/l nalačno
2. plazmatická glykemie po jídle $\geq 11,0$ mmol/l

HDL-C – HDL-cholesterol KVO – kardiovaskulární onemocnění LDL-C – LDL-cholesterol TG – triglyceridy

Tab. 2 | Charakteristika RF sledovaného souboru

manifestní ateroskleróza	ICHS – 13 %	CMP – 9 %	jiné – 10 %
diabetes mellitus	celkově – 38 %	DM1T – 3 %	DM2T – 97 %
kouření (nikotinizmus)	aktivní kuřák – 26 %	nekuřák – 55 %	exkuřák – 19 %
albuminurie		5 %	
pozitivní RA předčasného ASKVO		48 %	

RA – rodinná anamnéza

Tab. 3 | Antropometrická a laboratorní charakteristika souboru

parametry	průměr	minimum	maximum
tělesná hmotnost (kg)	88 ± 17	42	171
pas (cm)	99 ± 16	56	206
BMI (kg/m ²)	30 ± 5	14	57
TKS (mm Hg)	138 ± 14	80	230
TKD (mm Hg)	82 ± 9	34	120
TC (mmol/l)	5,08 ± 1,47	0,2	48
TG (mmol/l)	1,88 ± 2,01	0,08	96
LDL-C (mmol/l)	2,99 ± 1,03	0,28	7,7
HDL-C (mmol/l)	1,37 ± 0,5	0,13	13,91

HDL-C – HDL-cholesterol KVO – kardiovaskulární onemocnění LDL-C – LDL-cholesterol TC – total cholesterol/celkový cholesterol TG – triglyceridy TKD – tlak krve diastolický TKS – tlak krve systolický

Tab. 2 přehledně shrnující prevalenci RF ve sledované populaci LIPIcontrol 2 dokumentuje, že téměř třetina sledované populace měla velmi vysoké KV-riziko, a to z důvodu manifestní aterosklerotické příhody nebo přítomnosti diabetu (většinou DM2T); KV-riziko bylo dále modifikováno současným nikotinizmem (kuřáctvím), exnikotinizmem (exkuřáctvím), přítomností renálního postižení nebo pozitivní rodinnou anamnézou předčasné manifestace ASKVO.

Tab. 3 ukazuje antropometrické a laboratorní parametry; průměrná hodnota krevního tlaku byla 138/82 mm Hg, průměr celkového cholesterolu pak činil 5,08 mmol/l, LDL-C 2,99 mmol/l, HDL-C 1,37 mmol/l a TG 1,88 mmol/l.

Hodnotíme-li dobu trvání AH, resp. DLP je zřejmé, že AH byla diagnostikována přibližně o 5-10 let dříve než DLP, přičemž průměrná doba léčby AH činila 12 let, zatímco DLP 9 let (**graf 1**, **graf 2**). Doba trvání AH/DLP však byla velmi rozličná, neboť mezi maximem a minimem byl rozdíl i několika desetiletí.

Z grafů věkové distribuce doby diagnózy AH/DLP vyplývá, že u většiny pacientů byly tyto RF zjištěny mezi 50. a 60. rokem

věku, nepatrně později byla pak stanovována diagnóza DLP. Ve více než polovině případů byla dříve odhalena AH, 30 % populace pak mělo současně zjištěn jak vyšší krevní tlak, tak DLP, pouze u 15,7 % byla dříve diagnostikována DLP (**graf 3**).

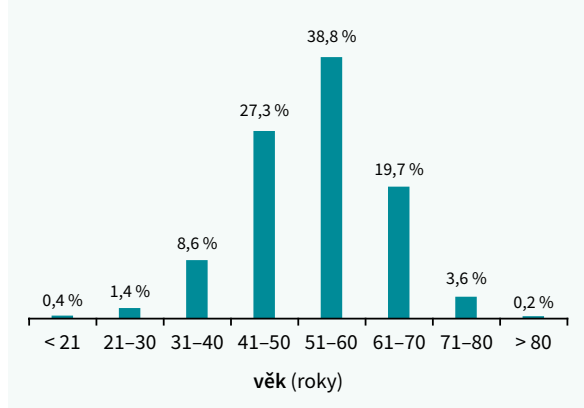
Ze základních antropometrických parametrů vyplývá, že sledovaná populace má vyšší tělesnou hmotnost a s tím spojený vyšší výskyt abdominální adipozity. Průměrná hodnota TK 138/82 mm Hg je sice akceptovatelná, avšak u osob ve vyšších kategoriích KV-rizika, u nichž je kladen nejvyšší důraz na kontrolu tohoto RF, bylo dosahování cílových hodnot nedostatečné. Průměrná hodnota LDL-C 2,99 mmol/l by spíše odrážela hraniční kompenzaci obecné (neléčené) populace; v kontextu již vstupně známé DLP a u osob s vysokým nebo velmi vysokým KV-rizikem je jistě vysoká.

Opakovaně doložený fakt, že AH je diagnostikována o řadu let dříve než DLP neoddiskutovatelně poukazuje na nutnost aktivně pátrat po všech RF ASKVO. Proto by měl mít každý pacient s nově zjištěnou AH vyšetřeny také parametry lipidového spektra, což je ostatně zcela v souladu s aktuálními doporučeními postupy pro léčbu AH z roku 2017 [3].

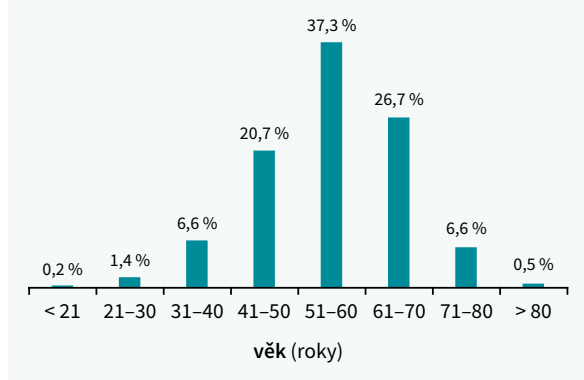
Jak byla populace LIPIcontrol 2 léčena?

Při léčbě AH a DLP užívali sledovaní pacienti průměrně 4 tablety denně, respektive takřka polovina populace 3-5 tablet,

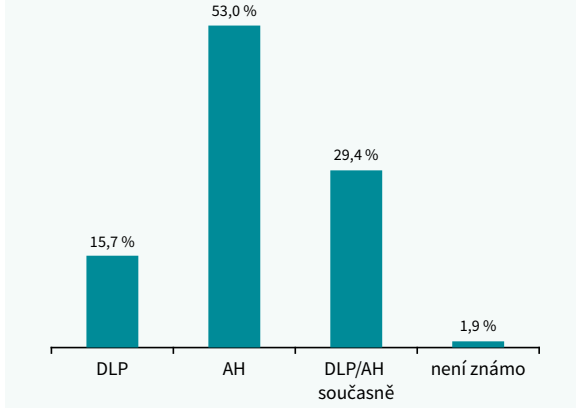
Graf 1 | Předpokládané trvání dyslipidemie a věk jejího diagnostikování
(počet probandů v procentech)



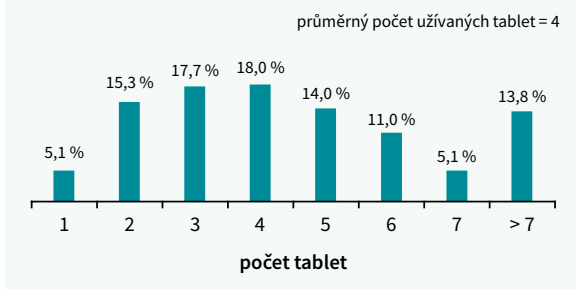
Graf 2 | Předpokládané trvání arteriální hypertenze a věk jejího diagnostikování
(počet probandů v procentech)



Graf 3 | Pořadí stanovení diagnózy arteriální hypertenze a dyslipidemie
(počet probandů v procentech)



Graf 4 | Počet tablet užívaných k léčbě AH/DLP
(počet probandů v procentech)



a v necelých 20 % případů dokonce 7 a více tablet pouze ke kontrole těchto dvou RF (graf 4).

Analýza farmakoterapie AH ukázala, že 74 % pacientů mělo v chronické medikaci inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi), přičemž nejčastěji preskribovaným zástupce byl perindopril (73,6 %), následovaný ramipilem (19,8 %), tran-dolapilem (2,2 %) a lisinopilem (2 %). Pouze 19 % pacientů užívalo sartany – zejména telmisartan (54 %), dále losartan (24,6 %), kandesartan (9,7 %), valsartan (8,7 %) a irbesartan (2,8 %). Nově se na druhé místo nejužívanějších antihypertenziv dostaly betablokátoři (69 %) zastoupené převážně metoprololem (82,1 %) a bisoprololem (9,9 %), okrajově pak také betaxololem (3,3 %) či nebivololem (3,1 %). Třetí nejpre-depisovanější skupinu antihypertenziv zaujímaly blokátory kalciových kanálů (BKK), reprezentované povětšinou amlodipinem (86,6 %), méně pak nitrendipinem (4,4 %), lerkanidipinem (4,3 %) nebo felodipinem (2,2 %). Čtvrtým nejčastěji užívaným antihypertenzivem se stala diuretika (41 %). V této skupině antihypertenziv byl preferenčně podáván indapamid (55,2 %), následovaný hydrochlorotiazidem (23,2 %) a furosemidem (15,4 %). Necelá desetina sledovaných pak měla v medikaci centrálně působící antihypertenziva, v rámci kterých nacházel uplatnění především rilmenidin (55,7 %), moxonidin (28,8 %) nebo urapidil (11 %).

Jedním z cílů projektu byla také evaluace využití fixních kombinací v běžné klinické praxi, což přehledně shrnuje tabulka (tab. 4).

Jaké je tedy resumé z výše prezentovaných dat?

Nadále dokumentujeme uspokojivý trend dobré penetrace doporučených postupů do klinické praxe. Většina pacientů byla léčena kombinací ACE-inhibitory (ACEi) + blokátory kalciového kanálu (BKK) + diuretikum/betablokátoři (BB), což je zcela v souladu s medicínou založenou na důkazech (EBM).

Nejoblíbenější molekulu ze skupiny ACEi představuje nadále perindopril s robustními daty jak z primární, tak sekundární prevence ASKVO a řadou klinických benefitů vyplývajících z blokády systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) – podpořeno například i výsledky studií ASCOT nebo ACCOMPLISH [5,6].

Za BKK pak drží prvenství amlodipin s obdobnými vaskuloprotektivními účinky jako inhibitory RAAS (např. doloženo výsledky studií ACCOMPLISH nebo EUROPA CBB) [6,7].

Dominantní postavení mezi diuretiky zaujímá konstantně indapamid – diuretikum s dostatečnou evidencí, dobrým efektem na pokles krevního tlaku, metabolickou neutralitou, dlouhým biologickým poločasem a v neposlední řadě také s využitelností v rámci fixních kombinací [8].

Ve skupině betablokátorů jsou tradičně využívány převážně 2 nejmodernější preparáty, a to bisoprolol a metoprolol, které užívalo necelých 70 % jedinců ze sledované populace. Ačkoliv se BB v průběhu let přesunuly z vedoucí pozice léčby AH i nadále mají své opodstatnění u hypertoniků s ischemickou chorobou srdeční a/nebo srdečním selháním, jakkoliv byl starším BB (zejména atenololu) vytýkáán negativní vliv na metabolismus glukózy a lipidů, což pramenilo z jejich nevýhodných farmakologických vlastností (nízká kardioselektivita a krátký poločas) [9].

I v dalším sledování LIPIcontrol 2 vidíme pozitivní trend využití fixních kombinací v léčbě AH, v nichž jsou přednostně podávány jak BKK, tak diuretika. Fixní kombinace s dalšími molekulami, kupříkladu BB, nejsou tak frekventní, což může být dáno do jisté omezení portfoliem preparátů obsahujících v kombinaci právě BB [3].

Z dat o léčbě DLP ze sledování LIPIcontrol 2 vyplynulo, že 83 % pacientů užívá statin, 70 % z nich pak ve večerní dávce a 7 % ve fixní kombinaci (2 % s ezetimibem, 5 % s jiným hypolipidemikem). Podle očekávání volili lékaři nejčastěji moderní potentní statiny – atorvastatin (68 %) a rosuvastatin (29 %), bohužel stále zůstává nejoblíbenější 10mg dávka, respektive 20mg nezávisle na účinné molekule, což je v kontextu průměrné hladiny LDL-C (2,99 mmol/l) souboru LIPIcontrol 2 dávka nedostatečná. Vysvětlení může být celá řada – nedostatečná penetrace doporučených postupů do klinické praxe, obava z titrace statinu do maximálních dávek, nedůvěra klinických lékařů k ambiciózním léčebným cílům nebo odpor pacientů k navýšení dávek statinů. Svou roli v nedostatečné kontrole DLP může sehrávat také nedostatečné využití hypolipidemické kombinační léčby (zejména s ezetimibem).

Rutinní využití fixní kombinací je založeno na datech získaných z velkých metaanalýz deklarujících, že podávání léčiv ve fixních kombinacích je až 1,5krát účinnější než v separovaných tabletách, což může být vysvětleno vyšší adherencí a perzistencí pacientů k léčbě. Tato je pak jak klinicky, tak i ekonomicky výhodnější [10]. Aktuální doporučení pro léčbu AH, DLP i DM vyzývají právě pro výše uvedené důvody k preferenčnímu využití fixních kombinací v léčbě RF ASKVO [2,3]. V současnosti máme na trhu nejen celou platformu fixních

Tab. 4 | Využití jednotlivých antihypertenziv v monoterapii, respektive fixní kombinaci

PREPARÁT	MONOTERAPIE	FIXNÍ KOMBINACE
ACE-inhibitory	55,5 %	44,5 %
sartany	62,1 %	37,9 %
blokátory kalciového kanálu	42,7 %	57,3 %
diuretika	44,1 %	55,9 %
betablokátoři	97,5 %	2,5 %

kombinací pro léčbu AH, ale také konkomitantní DLP, tj. fixní kombinace antihypertenziva s hypolipidemikem.

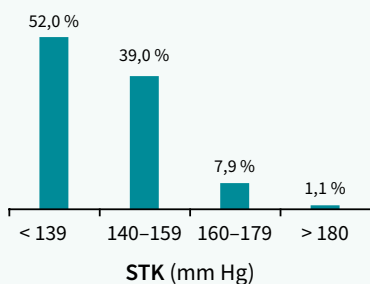
Jaká byla kontrola AH/DLP ve sledované populaci?

Pouze necelá polovina pacientů s AH dosahovala dobré kontroly krevního tlaku (TK), tj. pod základní mez < 140/90 mm Hg; u 52,4 % probandů byl kontrolován alespoň systolický TK (graf 5) a u 75 % pak TK diastolický (graf 6).

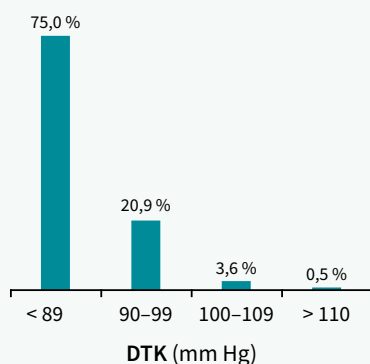
Ve shodě s předchozím sledováním 28 % hypertoniků s DLP nedosahovalo cílových hodnot ani jednoho z RF, přičemž nejvíce alarmující je pak situace u nejrizikovějších nemocných, tj. diabetiků nebo jedinců s manifestní KV-komplikací, pro které platí nejpřísnější hodnoty cílových ukazatelů [4]. Pouze 35 % diabetiků s AH mělo tento RF kompenzován k cílovým hodnotám < 130/80 mm Hg; v případě probandů s DLP byl cílový LDL < 2,5 (resp. 1,8) mmol/l dokumentován u 47 % z nich. V populaci diabetiků ve velmi vysokém KV-riziku byla pak současná kontrola obou RF, tj. AH a DLP, docílena pouze v 3 % případů.

Takřka třetina sledovaných měla již v anamnéze manifestní KV-příhodu, tj. jednalo o nejrizikovější nemocné, u kterých je nutná komplexní a intenzivní kardioprotektivní léčba. Kontroly rizika, tj. LDL-C < 1,8 mmol/l a TK < 140/90 mm Hg, bylo dosaženo pouze u 16 %, resp. 52 % vyšetřených. Opět vidíme lepší kontrolu AH ve srovnání s DLP.

Graf 5 | Kontrola systolického krevního tlaku



Graf 6 | Kontrola diastolického krevního tlaku



Co se tedy změnilo od uveřejnění první verze LIPIcontrol?

Na tomto místě je třeba podotknout, že projekt LIPIcontrol 2 vycházel z obdobně velkého vzorku populace, jež se svým složením a distribucí KV-rizika výrazně nelišila (jednotky procent) od původně sledované populace.

Z hlediska hodnocení farmakoterapie AH a DLP jsou dokumentovány obdobné trendy jako v roce 2016, tj. je evidentní dobrá penetrace doporučených postupů do běžné klinické praxe. V léčbě AH je správně volena kombinační (často fixní) terapie založená převážně na ACEi, BKK, BB nebo diureticích. V léčbě DLP jsou preskribovány moderní potentní statiny – atorvastatin a rosuvastatin, avšak pouze v nízkých dávkách (10-20 mg); tradičně bylo také zaznamenáno velmi malé využití dalších hypolipidemik – zejména ezetimibu.

Zhodnotíme-li změnu kontroly AH/DLP v průběhu let, musíme konstatovat, že situace se v zásadě nemění, jakkoli numericky nepatrný pozitivní trend zlepšující se kontroly RF zaznamenan byl. Avšak kontrola nemocných v nejvyšších kategoriích KV-rizika je stále nedostatečná.

Navzdory mírnému poklesu průměrné hladiny LDL-C, není stále kompenzace DLP uspokojivá. Pouze necelá pětina nejrizikovějších nemocných dosahuje cílové hodnoty LDL-C, a to ještě navíc v kontextu starších doporučení, tj. lze očekávat, že procento kompenzovaných bude dle aktuálních guidelines daleko nižší.

Obdobně je tomu také v případě AH, jakkoli procento pacientů s dobrou kontrolou TK je více než 2násobně ve srovnání se situací u pacientů s DLP [4].

Několik slov závěrem

Projekt LIPIcontrol 2 opět upozornil na trvalou skutečnost nedostatečné kontroly zásadních RF ASKVO, tj. AH a DLP, a to zejména u pacientů ve vysokém nebo velmi vysokém KV-riziku, u nichž lze očekávat právě největší profit z intenzivní komplexní léčby.

Po RF ASKVO je třeba aktivně pátrat a tyto následně adekvátně intervenovat. V souladu s doporučenými postupy pak volit vhodnou kardioprotektivní medikaci, a to v dostatečné dávce umožňující dosažení cílových ukazatelů.

Děkujeme všem kolegům, kteří se podíleli na sběru dat v průzkumu LIPIcontrol.

Organizace sběru dat byla podpořena společností Servier s.r.o.

Literatura

1. Rozvoj technologické platformy NZIS. Zdravotnická ročenka České republiky 2018. ÚZIS. Dostupné z WWW: <<https://www.uzis.cz/res/f/008280/zdrroccz-2018.pdf>>.
2. Vrablík M, Piňha J, Bláha V et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *AtheroRev* 2019; 4(3): 126-137.
3. Widimský J Jr, Filipovský J, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. *Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze KV Prevence* 2018; 7(Suppl): 2-22.

4. Šatný M, Tůmová E, Vrablík M. LIPIcontrol: daří se zlepšovat úroveň kontroly hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v každodenní praxi?. *Hypertenze KV Prevence* 2018; 7(1): 15–21.
5. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. [ASCOT investigators]. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOTBPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489): 895–906. Dostupné z doi: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1)>.
6. Jamerson K., Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 359(23): 2417–2428. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806182>>.
7. Bertrand ME, Ferrari R, Remme W.J et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J* 2010; 159(5): 795–802. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.12.042>>.
8. Kang S, Wu YF, An N et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of a fixed, low-dose perindopril-indapamide combination as first-line treatment of hypertension. *Clinical Therapeutics* [online]. 2004; 26(2): 257–270. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(04\)90024-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(04)90024-0)>.
9. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (1): CD002003. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002003>>.
10. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120(8): 713–719. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.08.033>>.