

Kombinační léčba hypertenze v roce 2017 – minimum pro farmaceuty

Stanislav Gregor

Ústavní lékárna, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

V minulých letech byla publikována řada doporučení pro terapii arteriální hypertenze. Přesto většina hypertoniků nedosahuje svých cílových hodnot krevního tlaku. Příčina může být jak na straně pacienta (nízká compliance, nezdravý životní styl), tak na straně lékaře či léčebného postupu (nedostatečné využívání kombinační terapie nebo neracionální kombinace antihypertenziv).

Klíčová slova: hypertenze, antihypertenziva, kombinační léčba, fixní kombinace.

Combination therapy for hypertension in the year 2017 – the basic knowledge for pharmacists

In recent years, many guidelines for therapy of arterial hypertension were published. Even so, most patients don't achieve their blood pressure target. The reasons could be low compliance or unhealthy lifestyle, but also inadequate use of combination drug therapy or irrational combinations of antihypertensive agents.

Key words: hypertension, antihypertensive drugs, combination therapy, fixed combinations.

Úvod

Většina hypertoniků nedosahuje svých cílových hodnot krevního tlaku (TK). Za hlavní příčinu nedostatečné kompenzace hypertenze je považována nízká adherence nemocných k farmakologické léčbě. K ní přispívá asymptomatický průběh hypertenze, nutnost dlouhodobého užívání většího počtu antihypertenziv, nežádoucí účinky léčiv, složitá dávkovací schémata či nízká motivace. Na špatné kontrole hypertenze se však může podílet i nedostatečné využívání kombinační léčby a chyby při výběru antihypertenziv (1, 2).

Monoterapie vs. kombinační terapie

Léčbu hypertenze je možno zahájit monoterapií nebo kombinací dvou antihypertenziv v nízké dávce na základě naměřených hodnot TK a/nebo celkového kardiovaskulárního (KV) rizika. Kombinační terapii dvěma léčivy preferujeme při zahajování farmakologické léčby, pokud vstupní hodnoty systolického TK přesahují 160 mm Hg a/nebo hodnoty diastolického TK jsou vyšší než

100 mm Hg, a rovněž u osob s vysokým/velmi vysokým KV rizikem. Algoritmus zahájení farmakologické léčby hypertenze je uveden na obrázku 1 (2, 3).

Předností monoterapie je, že se podává jediné antihypertenzivum, účinnost i nežádoucí účinky lze tedy připisovat konkrétnímu léčivu. Na druhou stranu monoterapie bývá účinná maximálně u 30 % nemocných. Při nedostatečně účinné monoterapii může být rovněž obtížné najít alternativní monoterapii, což může vést ke snížení adherence k léčbě (4).

Výhody kombinační terapie

Dosažení cílových hodnot TK je důležité pro posílení pacientovy adherence k léčbě. Bylo prokázáno, že kombinační terapií můžeme docílit rychlejšího snížení a normalizace TK než monoterapií. Nedávný průzkum poukázal na fakt, že u pacientů s kombinační terapií dochází k menšímu výskytu ukončení léčby než u pacientů s monoterapií (4).

Kombinace dvou antihypertenziv je také výhodná v tom, že lze podávat menší dávky s nižším rizikem vedlejších účinků. V metaanalýze 42 studií bylo prokázáno, že dvojkombinace základních

antihypertenziv je přibližně 5krát účinnější než zdvojnásobení dávky jednoho léčiva. Navíc kombinační terapie signifikantně snižuje riziko kardiovaskulárních, koronárních a cerebrovaskulárních příhod v porovnání s monoterapií (2, 5, 6).

Zásady kombinační terapie

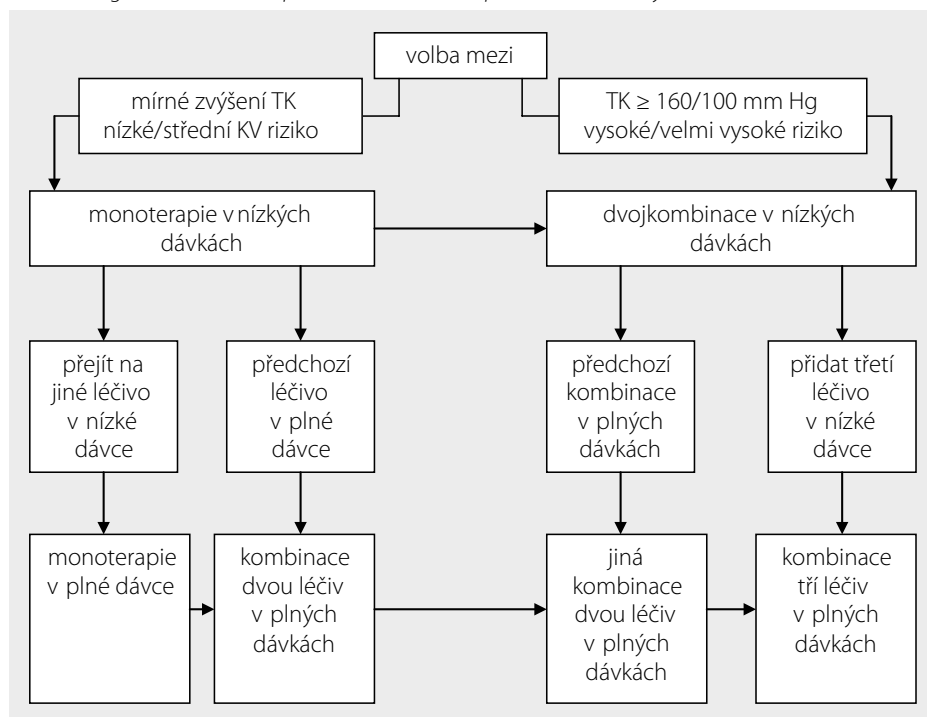
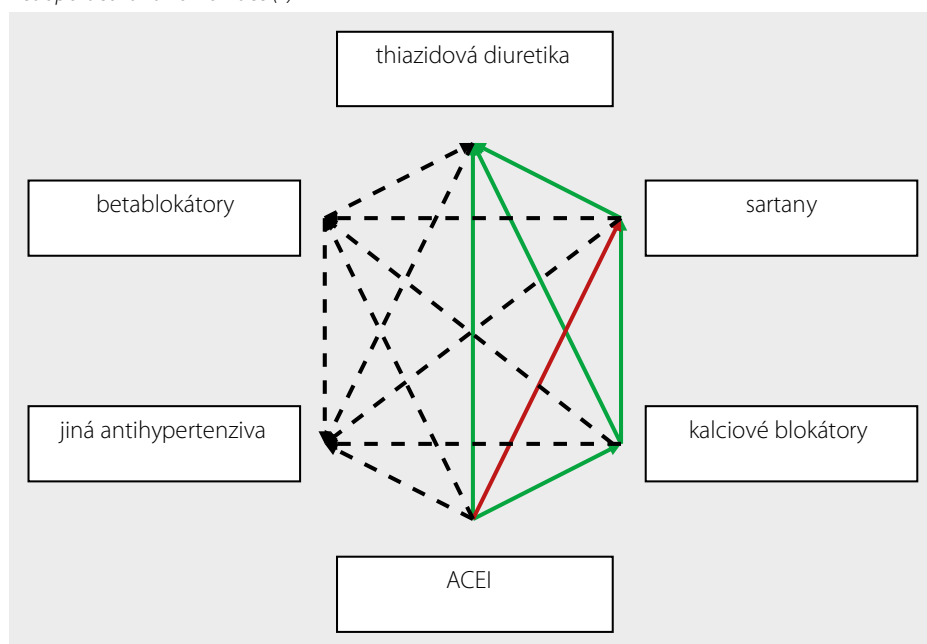
Diuretika (thiazidy, chlorthalidon a indapamid), betablokátory (BB), blokátory kalciových kanálů (BKK), inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI) a blokátory AT_1 receptorů pro angiotensin II (sartany) představují vhodná antihypertenziva pro zahájení i pokračování terapie hypertenze v monoterapii a kombinační léčbě (4).

Základním předpokladem kombinační léčby je podávání léčiv s podobnou délkou antihypertenzivního efektu a ideálně rozdílným mechanismem účinku s aditivním vlivem na snížení TK bez zvýšení incidence nežádoucích účinků. Proto je vhodná kombinace léčiv ovlivňujících renin-angiotensin-aldosteron (RAS) systém (ACEI, sartany, BB) s léčivy stimulujícími tento systém (BKK, diuretika, vazodilatátory) (7).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Stanislav Gregor, stanislav.gregor@ikem.cz
Ústavní lékárna, IKEM
Videňská 1958/9, 140 21 Praha – 4 Krč

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2017; 13(1): 7–11
Článek přijat redakcí: 20. 10. 2016
Článek přijat k publikaci: 4. 1. 2017

Obr. 1. Algoritmus monoterapie vs. kombinační terapie k dosažení cílových hodnot TK (2, 4)

Obr. 2. Kombinace různých skupin antihypertenziv. Zelenou plnou čarou jsou označeny doporučené kombinace, zelenou přerušovanou čarou použitelné kombinace s respektováním určitých omezení, černou přerušovanou čarou možné kombinace (avšak bez dostatečných důkazů), červenou nepřerušovanou čarou nedoporučovaná kombinace (4)

Tab. 1. Znázorňuje vhodné indikace pro jednotlivé dvojkombinace (13)

Dvojkombinace	Vhodná indikace
ACEI/sartan + BKK	■ nejširší použití, výhodná zejména u hypertenze s vysokým KV rizikem, ve spojení s manifestovanou aterosklerózou, metabolickým syndromem, nefropatií nebo diabetem
ACEI/sartan + sulfonamidové nethiazidové/thiazidové diuretikum	■ hypertenze ve stáří ■ stav po CMP (indapamid) ■ hypertenze s hypertrofií levé srdeční komory ■ hypertenze u DM 2. typu s nefropatií (indapamid možný při glomerulární filtraci > 30 ml/min)
ACEI/sartan + BB	■ hypertenze + ICHS ■ hypertenze + chronické srdeční selhání (karvedilol, bisoprolol, nebivolol, retardovaný metoprolol)
alfablokátor + BB	■ hypertenze při feochromocytomu

Dvojkombiční terapie hypertenze

Na obrázku 2 jsou znázorněny vhodné dvojkombinace základních antihypertenziv podle současných doporučení Evropské kardiologické společnosti (4).

Nejvíce preferovanou dvojkombinací je současné podávání ACEI a dlouhodobě působícího BKK ze skupiny dihydropyridinů. Ačkoliv nejnovější evropská doporučení pro management hypertenze z roku 2013 předpokládají podobný efekt u kombinace sartanu a BKK, podle některých autorů sartany nepřinášejí takový benefit jako ACEI. Rozsáhlá metaanalýza téměř 160 000 pacientů s hypertenzí demonstrovala, že pouze ACEI, nikoliv sartany prokazatelně snižují celkovou mortalitu. Savarese a kol. porovnávali účinnost ACEI a sartanů, obě skupiny prokazatelně snižují mortalitu z KV příčiny, výskyt IM a CMP, ale pouze ACEI snižují celkovou mortalitu, riziko nově vzniklého srdečního selhání a diabetu. Závěrem, metaanalýza u diabetických pacientů porovnávala vliv ACEI a sartanů na mortalitu, smrt z KV příčiny a výskyt KV příhody. Pozitivní efekt na uvedené parametry měly pouze ACEI. Pro nedostatek důkazů z prospektivních studií o účinnosti kombinace sartanu a BKK by měla být tato kombinace zvolena u pacientů, kteří netolerují léčbu BKK s ACEI (3, 7, 8, 9, 10, 11).

Kombinace ACEI/sartanu s diuretikem thiazidového typu nebo indapamidem je rovněž účinná, zejména je vhodné její použití u starších osob nebo u diabetiků. Přestože BKK a diuretika představují lékové skupiny s podobnými vlastnostmi, a tedy nižším aditivním antihypertenzivním efektem, byla tato kombinace úspěšně použita v několika velkých studiích – např. studie COPE (2, 12).

Méně vhodné a nevhodné dvojkombinace

Méně vhodnou a podle některých odborníků zcela nevhodnou alternativou léčby hypertenze představuje kombinace ACEI a sartanu. Důvodem je malý aditivní antihypertenzivní účinek a současně

vyšší riziko výskytu nežádoucích účinků, jako je hyperkalemie nebo zhoršení renálních funkcí (2, 14).

Méně výhodná je i kombinace BB s diuretikem vzhledem k vyššímu riziku metabolických vedlejších účinků a zhoršení adherence k léčbě. Na druhou stranu tato kombinace nachází výrazné uplatnění v terapii hypertenze ve spojení se srdečním selháváním. Kombinaci ACEI s BB je možno volit u hypertoniků se současně manifestovaným srdečním selháním nebo ischemickou chorobou srdeční. U nekomplikované hypertenze je však aditivní antihypertenzní efekt malý (2).

Kombinace BB s BKK dihydropyridinového typu se jeví jako možná, nicméně s non-dihydropyridiny (hlavně s verapamilem) je doporučena pouze u hypertrofické kardiomyopatie nebo u pacientů s perzistentní fibrilací síní ve snaze kontrolovat tepovou frekvenci. Jinak má tato kombinace výrazně negativní inotropní a chronotropní účinky (2, 4).

Troj- a vícekombinace antihypertenziv

U těžké formy hypertenze je nutné podávat nejméně trojkombinaci, často i kombinaci 4–7 antihypertenziv. Tuto léčbu potřebuje minimálně 20 % nemocných. V takovém případě je nutné vyloučit špatnou compliance pacienta k léčbě nebo sekundární příčinu hypertenze. V troj- a vícekombinační terapii hypertenze by mělo být vždy zastoupeno diuretikum. Za neoptimálnější trojkombinaci s nejširším spektrem použití je považována kombinace ACEI/sartan, dihydropyridinový BKK a diuretikum. Americká doporučení z roku 2014 udávají, že pokud není dosaženo úspěšné kompenzace hypertenze se dvěma antihypertenzivy, mělo by být přidáno a titrováno třetí léčivo (chybějící ze skupiny: thiazidové diuretikum, BKK nebo ACEI/sartan) (8, 15).

Zatím neexistují velké studie zaměřené na kombinaci 4 a více antihypertenziv. Při výběru dalších skupin je nutné řídit se přidruženými komorbiditami, snášenlivostí a klinickou odpovědí. Jako čtvrté z antihypertenziv do kombinace můžeme zvolit BB, alfablokátor či spironolakton. U vícekombinací lze potom uvažovat o přidání centrálně působících léčiv (rilmenidin, moxonidin, urapidil) (2).

Fixní kombinace

Použití fixní kombinace antihypertenziv přináší řadu výhod. Lze ji zvolit jako první krok v terapii hypertenze a/nebo navazuje na monoterapii, pokud není dostatečně účinná. Výsledky studií ukazují, že fixní kombinace zlepšují oproti volným kombina-

Tab. 2. Fixní kombinace ACEI dostupné v České republice k 23. 1. 2017 (20, 21)

Dvojkombinace		
ACEI + BB	obchodní název	složení
perindopril + bisoprolol	Cosyrel	perindopril 5; 10 mg/bisoprolol 5; 10 mg
ACEI + BKK	obchodní název	složení
lisinopril + amlodipin	Amesos	lisinopril 10; 20 mg/amlodipin 5; 10 mg
perindopril + amlodipin	Perindopril/amlodipin Teva	perindopril 5; 10 mg/amlodipin 5; 10 mg
	Prestance	perindopril 5; 10 mg/amlodipin 5; 10 mg
	Priamlo	perindopril 4; 8 mg/amlodipin 5; 10 mg
	Tonarssa	perindopril 4; 8 mg/amlodipin 5; 10 mg
	Vidonorm	perindopril 4; 8 mg/amlodipin 5; 10 mg
ramipril + amlodipin	Egiramlon	ramipril 5; 10 mg/amlodipin 5; 10 mg
	Piramil Combi	ramipril 5; 10 mg/amlodipin 5; 10 mg
	Ramizek	ramipril 5; 10 mg/amlodipin 5; 10 mg
	Ramomark	ramipril 5; 10 mg/amlodipin 5; 10 mg
	Rilampin	ramipril 5; 10 mg/amlodipin 5; 10 mg
	Tritace Combi	ramipril 5; 10 mg/amlodipin 5; 10 mg
	Triasyn	ramipril 2,5; 5 mg/felodipin 2,5; 5 mg
ACEI + diuretikum	obchodní název	složení
cilazapril + HCT	Cazacombi	cilazapril 5 mg/HCT 12,5 mg
	Inhibace Plus	cilazapril 5 mg/HCT 12,5 mg
enalapril + HCT	Berlipril H	enalapril 10 mg/ HCT 25 mg
	Enap-H	enalapril 10 mg HCT 25 mg
	Enap-HL	enalapril 10 mg/ HCT 12,5 mg
fosinopril + HCT	Monace Combi	fosinopril 20 mg/ HCT 12,5 mg
lisinopril + HCT	Diroton Plus H	lisinopril 10; 20 mg/ HCT 12,5 mg
perindopril + indapamid	Apo-Perindo Combi	perindopril 4 mg/indapamid 1,25 mg
	Gleperil Combi	perindopril 4 mg/indapamid 1,25 mg
	Perinalon	perindopril 4; 8 mg/indapamid 1,25 mg
	Perinpa	perindopril 4; 8 mg/indapamid 1,25; 2,5 mg
	Prenewel	perindopril 4; 8 mg/indapamid 1,25; 2,5 mg
	Prestarium Neo Combi	perindopril 5; 10 mg/indapamid 1,25; 2,5 mg
	Stadapress	perindopril 5; 10 mg/indapamid 1,25; 2,5 mg
quinapril + HCT	Accuzide	quinapril 10; 20 mg/ HCT 12,5 mg
	Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo	quinapril 10; 20 mg/ HCT 12,5 mg
	Stadapress	quinapril 10; 20 mg/ HCT 12,5 mg
ramipril + HCT	Amprilan H	ramipril 2,5; 5 mg/ HCT 12,5; 25 mg
	Medoram Plus H	ramipril 2,5; 5 mg/ HCT 12,5; 25 mg
	Ramipril H	ramipril 2,5; 5 mg/ HCT 12,5; 25 mg
	Tritazide	ramipril 5 mg/ HCT 25 mg

HCT = hydrochlorothiazid; perindopril – ve formě soli perindopril erbumin (4, 8 mg) nebo perindopril arginin (5, 10 mg), což odpovídá 3,338 mg a 6,676 mg, resp. 3,395 mg a 6,79 mg čistého perindoprilu

cím adherenci o 21 % a perzistenci o 54 %. Fixní kombinace rovněž zvyšují compliance pacientů (o 22 %), a tím snižují náklady spojené s léčbou hypertenze. Představují tak ekonomickou úsporu pro celý zdravotní systém. Pomocí fixních kombinací můžeme dosáhnout rychlejší kompenzace hypertenze, a tak snížit rizika spojená s rozvojem časných KV komplikací (8, 16, 17). Výhodné jsou zejména kombinace dvou účinných látek, které se vyrábějí v různých dávkách, a umožňují nám tak zvýšení nebo snížení jedné či obou.

Od ledna 2017 je na českém trhu dostupná první fixní dvojkombinace BB a ACEI, Cosyrel® (bisoprolol + perindopril), schválená pro léčbu hypertenze, stabilní ICHS a srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí.

V souvislosti s fixními trojkombinacemi je na místě uvést novinku dostupnou od podzimu roku 2016 pod obchodním názvem Lipertance®. Jedná se o kombinaci dvou antihypertenziv (amlodipinu a perindoprilu) se zástupcem statinů (atorvastatinem). Až 70 % hypertoniků současně trpí dyslipidemií, proto může kombinační terapie přispět k účinnější kontrole TK i hladin lipidů, a tak snížit celkové kardiovaskulární riziko (18, 19).

Dostupné fixní kombinace jsou znázorněny v tabulkách č. 2, 3, 4, 5 (8).

Závěr

Kombinační terapie představuje moderní a zároveň velice účinný nástroj pro dosažení dobré kontroly TK. Nejvíce doporučovanou dvojkom-

binací je ACEI s BKK. Více než 20% hypertoniků potřebuje kombinaci alespoň tří antihypertenziv, v tom případě je doporučováno podávat ACEI, BKK a diuretikum. V případě nesnášenlivosti ACEI, lze vždy uvažovat o výměně za sartan. Vhodné je využít fixní kombinace, které zlepšují adherenci a umožňují rychlejší dosažení cílových hodnot TK. Ve čtyř- a více kombinacích je možno přidat BB nebo spironolakton. Vazodilatátory a centrálně působící antihypertenziva bychom měli volit pouze při dostatečném účinku kombinací základních antihypertenziv v maximálních tolerovaných dávkách.

LITERATURA

- Lalic J, Radovanovic RV, Mitic B, et al. Medication adherence in outpatients with arterial hypertension. *Sci J Fac Med Nis*. 2013; 30: 209–218.
- Widimský J Jr. Kombinační léčba hypertenze. In: Widimský J, Widimský J Jr. *Farmakoterapie hypertenze*. Maxdorf Praha 2016: 132–137.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013; 31: 1281–357.
- Filipovský J, et al. Summary of 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Prepared by the Czech Society of Hypertension/Czech Society of Cardiology, Cor et Vasa. 2014; 56: 494–518.
- Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2011; 58(4): 566–572.
- Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Medicine* 2009; 122(3): 290–300.
- Taddei S. Combination therapy in hypertension: what are the best options according to clinical pharmacology principles and controlled clinical trial evidence? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015; 15(3): 185–194.
- Špinar J, Vítovc J, Špinarová L, et al. Kombinační léčba hypertenze 2015. *Vnitř Lék* 2015; 61(5): 458–465.
- van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trial of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2088–2097.
- Saverese G, Costanzo P, Cleland JG, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patient without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 131–142.
- Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Internal Medicine* 2014; 174(5): 773–785.
- Matsuzaki M, Ogihara T, Umamoto S. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2011; 29(8): 1649–1659.
- Filipovský J, Widimský J Jr., Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze-verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék*. 2012; 58: 785–801.
- Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. the VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1892–903.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the

Tab. 3. Fixní kombinace sartanů dostupné v České republice k 23. 1. 2017 (20, 21)

Dvojkombinace		
sartan + BKK	obchodní název	složení
kandesartan + amlodipin	Caramlo	kandesartan 8; 16 mg/amlodipin 5; 10 mg
telmisartan + amlodipin	Tezefort	telmisartan 80 mg/amlodipin 5; 10 mg
	Twynsta	telmisartan 80 mg/amlodipin 5; 10 mg
sartan + diuretikum	obchodní název	složení
kandesartan + HCT	Cancombino	kandesartan 16; 32 mg/ HCT 12,5 mg
	Carzap HCT	kandesartan 16; 32 mg/ HCT 12,5 mg
	Xaleec Combi	kandesartan 8; 16 mg/HCT 12,5 mg
irbesartan + HCT	Converide	irbesartan 150; 300 mg/HCT 12,5 mg
	Ifirmacombi	irbesartan 150; 300 mg/HCT 12,5 mg
	Irbesartan/Hydrochlorothiazid Mylan	irbesartan 150; 300 mg/HCT 12,5 mg
losartan + HCT	Arionex	losartan 50 mg/HCT 12,5 mg
	Lorista H	losartan 50; 100 mg/HCT 12,5; 25 mg
	Losartan/Hydrochlorothiazid Stada	losartan 50 mg/HCT 12,5 mg
	Loscomb	losartan 50 mg/HCT 12,5 mg
	Lozap H	losartan 50 mg/HCT 12,5 mg
	Sangona Combi	losartan 50; 100 mg/HCT 12,5; 25 mg
telmisartan + HCT	Micardisplus	telmisartan 80 mg/ HCT 12,5; 25 mg
	Telmark Plus	telmisartan 80 mg/ HCT 12,5 mg
	Telmisartan/hydrochlorothiazid Egis	telmisartan 40; 80 mg/ HCT 12,5; 25 mg
	Telmisartan/hydrochlorothiazid Ratiopharm	telmisartan 80 mg/ HCT 12,5 mg
	Telmisartan/hydrochlorothiazid Sandoz	telmisartan 80 mg/ HCT 12,5; 25 mg
	Telmizek Combi	telmisartan 80 mg/ HCT 12,5 mg
	Tezeo HCT	telmisartan 80 mg/ HCT 12,5 mg
	Tolucombi	telmisartan 40; 80 mg/ HCT 12,5; 25 mg
valsartan + HCT	Blessin Plus H	valsartan 80; 160 mg/ HCT 12,5; 25 mg
	Kylotan Plus H	valsartan 80; 160 mg/ HCT 12,5 mg
	Valsacombi	valsartan 80; 320 mg/ HCT 12,5 mg
	Valzap Combi	valsartan 80; 160 mg/ HCT 12,5 mg
	Vanatex HCT	valsartan 80; 160 mg/ HCT 12,5; 25 mg

HCT = hydrochlorothiazid

Tab. 4. Fixní kombinace BKK a BB dostupné v České republice k 23. 1. 2017 (20, 21)

Dvojkombinace		
BKK + BB	obchodní název	složení
amlodipin + bisoprolol	Bigital	amlodipin 5; 10 mg/bisoprolol 5; 10 mg
	Concor Combi	amlodipin 5; 10 mg/bisoprolol 5; 10 mg

Tab. 5. Fixní trojkombinace dostupné v České republice k 23. 1. 2017 (20, 21)

Trojkombinace		
ACEI + BKK + statin	obchodní název	složení
perindopril arginin + amlodipin + atorvastatin	Lipertance	perindopril 5; 10mg/amlodipin 5; 10mg/atorvastatin 10; 20; 40mg
ACEI + BKK + diuretikum	obchodní název	složení
perindopril + amlodipin + indapamid	Tonanda	perindopril 2; 4 mg/amlodipin 5; 10 mg/indapamid 0,625; 1,25; 2,5 mg
	Triplixam	perindopril 5; 10mg/ indapamid 1,25; 2,5 mg/amlodipin 5; 10 mg

perindopril – ve formě soli perindopril erbumin (4, 8 mg) nebo perindopril arginin (5, 10 mg), což odpovídá 3,338 mg a 6,676 mg, resp. 3,395 mg a 6,79 mg čistého perindoprilu

- Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5): 507–520.
- 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.
- Hess G, Hill J, Lau H, et al. Medication Utilization Patterns and Hypertension-Related Expenditures among Patients Who Were Switched from Fixed-Dose to Free-Combination Antihypertensive Therapy. *P T* 2008; 33(11): 652–666.

- Špinar J, Vítovc J, Špinarová L. Lipertance® – dva problémy, jedno řešení. *Kardiolog Rev Int Med* 2016; 18(4): 287–292.
- Bertrand M, Mourad JJ. Combining perindopril with calcium channel blocker and a lipid-lowering agent significantly decreases mortality: a subgroup analysis of EUROPA. *Circulation* 2013;128:A18906.
- Automatizovaný informační systém léčivých přípravků. MV AISLP 2016.4. Souhrny údajů o přípravcích (SPC).
- <http://www.p-i-n.cz/ep/index.php>, 23. 1. 2017.