

# Amlodipín a centrálny systolický tlak u hypertonikov

doc. MUDr. Jozef Bulas, CSc., MUDr. Mária Potočárová, prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava

Amlodipín je antihypertenzívum patriace do skupiny dihydropyridínových blokátorov kalciového kanála L-typu s výrazným selektívnym vazodilatačným účinkom. Má výhodné farmakodynamické aj farmakokinetické vlastnosti; má výnimočne dlhý polčas vylučovania (30 až 50 hodín) a k maximálnemu hemodynamickému efektu dochádza až po 7 dňoch od začatia terapie. Relaxáciou hladkej svaloviny ciev a remodeláciou rezistentných artérií znižuje nielen brachiálny krvný tlak, ale aj tuhosť artérií a rýchlosť šírenia pulzovej vlny v aorte, a tým aj centrálny systolický krvný tlak v dôsledku zníženia amplitúdy iniciálnych tlakových vln generovaných systolou ľavej komory, ale aj amplitúdu odrazených tlakových vln z periférie, čím zefektívňuje prácu ľavej komory srdca, zlepšuje jej prekrvenie a prispieva k prevencii kardiovaskulárnych príhod. V terapii hypertenzie priaznivo ovplyvňuje kardiovaskulárne riziko nielen znižovaním krvného tlaku, ale znížením variability krvného tlaku prispieva k potlačeniu ďalšieho parametra prinášajúceho zvýšené kardiovaskulárne riziko. Vplyvom na nedihydropyridínové kalciové kanály má vaskuloprotektívne efekty, sprostredkované antiproliferatívnym účinkom na hladké svaly a intercelulárnu matrix, má antiaterogénny a antioxidantný účinok v cievnej stene, a jeho vazodilatačný efekt je zvýraznený stimuláciou uvoľňovania NO z cievneho endotelu. Pozitívne vlastnosti, nesúvisiace s ovplyvnením voltážovo-závislých kalciových kanálov L-typu, sú označované za pleiotropný efekt amlodipínu, prispievajúci k jeho priaznivému klinickému profilu. Kombinácia amlodipínu s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI), alebo blokátormi receptora pre angiotenzín II (ARB) je považovaná za najefektívnejšiu antihypertenzívnu liečbu v znižovaní kardiovaskulárneho rizika.

**Kľúčové slová:** amlodipín, rýchlosť šírenia pulzovej vlny v aorte, tuhosť aorty, centrálny systolický tlak, antihypertenzívna liečba, kardiovaskulárne riziko.

## Amlodipin and central systolic blood pressure in hypertensives

Amlodipin is an antihypertensive drug belonging into the group of dihydropyridine derivatives of L-type calcium channel blockers with pronounced selective vasodilatory effect. It has advantageous pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, an exceptionally long half-life of excretion (30 to 50 hours) with achieving the maximal hemodynamic effect after 7 days from starting the therapy. Smooth muscle relaxation and remodelling of resistant arteriols decreases not only brachial blood pressure, but also decreases the stiffness of arteries and aortic pulse wave velocity and thus the central systolic blood pressure. This effect is caused by lowering the amplitudes of initial pulse pressure waves generated during the systole of left ventricle and also by lowering the amplitudes of reflected pressure waves from the periphery. This increases the effectivity of left ventricular work, improves its blood supply during the diastole and contributes to the prevention of cardiovascular events. The favorable contribution of amlodipine to the treatment of hypertension results not only from the lowering of blood pressure per se, but also from the suppression of blood pressure variability which is known as another parameter increasing the cardiovascular risk. Amlodipine, influencing also nondihydropyridine calcium channels, has vasculoprotective effects mediated through antiproliferative effect on vascular smooth muscle and extracellular matrix, has antiatherogenic and antioxidative effects in the vessel wall. Its vasodilative effect is amplified by stimulation of NO release from endothel. Favorable effects non-related to the L-type voltage-dependent calcium channels are called as pleiotropic effects of amlodipine, adding more benefits to its advantageous clinical profile. The combination of amlodipine with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin II receptor blockers (ARB) is considered as the most effective antihypertensive therapy in reducing the cardiovascular risk.

**Key words:** amlodipine, aortic pulse wave velocity, aortic stiffness, central systolic blood pressure, antihypertensive therapy, cardiovascular risk.

Vask. med., 2013, 5(2): 66–69

## Základné farmakologické vlastnosti amlodipínu

Amlodipín je antihypertenzívum zo skupiny blokátorov kalciového kanála a patrí medzi dihydropyridínové deriváty. Táto skupina liekov má schopnosť selektívne inhibovať vtok kalciových iónov do buniek po depolarizácii membrány po otvorení kalciových kanálov L-typu, a tým obmedzuje vstup kalciových iónov potrebných pre začatie kontrakcie buniek myokardu mechanizmom kalcium indukovaného uvoľnenia kalcia zo sarkoplazmatického retikula. Na rozdiel od buniek

myokardu, kontrakcia buniek hladkých svalov koronárnych a periférnych artérií je priamo závislá od veľkosti vtoku extracelulárnych kalciových iónov do buniek cez L-kanály po depolarizácii membrány, pretože intracelulárne zásoby vápnika v cievnych hladkých svaloch sú podstatne menšie, než v bunkách myokardu. Kalciové blokátory teda v dôsledku redukcie vstupu kalcia do buniek vykazujú väčší efekt na kontrakciu cievnej steny v dávkach, ktoré ešte výraznejšie neovplyvnia kontraktilitu myokardu, alebo priečne pruhovaných svalov (ktorá je viac závislá od recirkulácie

intracelulárnych zásob kalcia) (1). Ďalším veľmi významným účinkom dihydropyridínov je zvyšovanie uvoľňovania oxidu dusnatého (NO) z endotelu ciev. Tento dvojaký účinok dihydropyridínov – t. j. priamy relaxačný efekt inhibíciou kalciových L-kanálov v hladkom svale ciev a nepriamy relaxačný efekt pôsobiaci cez zvýšené uvoľňovanie oxidu dusnatého z endotelu, vysvetľuje silný vazodilatačný efekt týchto liekov.

Okrem toho sa v *in vitro* pokusoch zistil aj mierne antiagregačný efekt antagonistov kalciových kanálov účinkom na trombocyty (1). Amlodipín

je pre svoj dlhodobý účinok zaradovaný do tretej generácie kalciových antagonistov. Má nízky „first-pass efekt“, jeho biologická dostupnosť je 88 % a najvyššia koncentrácia v plazme sa objavuje za 6 hodín po jeho podaní. Eliminačný polčas amlodipínu je 30 až 50 hodín a vrchol účinku dávky sa dosahuje až po 7 dňoch od začiatku liečby, čo umožňuje dávkovanie 1-krát denne. Pretože jeho antihypertenzívny účinok pretrváva viac dní po poslednej dávke lieku, má vysoký „trough-to-peak“ pomer a jeho ochranný účinok je zabezpečený aj pri prípadnom náhodnom vynechaní pravidelnej dávky lieku (2). Významné sú aj doplnkové účinky amlodipínu, ktoré sú pripisované jeho väzbe na nedihydropyridínové väzobné miesta. Bolo preukázané, že potlačuje proliferáciu hladkosvalových buniek a intercelulárnej matrix, má antioxidačné vlastnosti, redukuje vychytávanie LDL-cholesterolu cievnou stenou a v závislosti od dávky vyvoláva regresiu aterosklerotických lézií v aorte, a v kombinácii s inhibítormi HMGCoA reduktázy zvyšuje kompliance artérií (3, 4). Antagonisty kalciového kanála sú pre svoj spoľahlivý antihypertenzívny účinok zaradené do skupiny základných antihypertenzív na liečbu artériovej hypertenzie (5, 6).

### Artériová hypertenzia ako KV riziko

Artériová hypertenzia je významný rizikový faktor vzniku kardiovaskulárnych ochorení. So stúpajúcou hodnotou krvného tlaku stúpa aj výskyt rôznych kardiovaskulárnych ochorení, pričom zvyšovanie ich výskytu v závislosti od krvného tlaku je pozorované už od úrovne hodnôt 115/75 mmHg (7).

Asi do 50. – 55. roka života býva zvýšený najmä diastolický tlak, vo vyššom veku stúpa prevažne systolický krvný tlak. Medzi 50. až 60. rokom sa diastolický tlak prestáva zvyšovať, prípadne sa začína znižovať, čo vedie pri pokračujúcom vzostupe systolického tlaku s vekom k zvyšovaniu amplitúdy krvného tlaku. Niekedy je amplitúda krvného tlaku nazývaná pulzný tlak (používa sa aj termín „Pulse Pressure“, PP) (8). Vzostup amplitúdy krvného tlaku je považovaný za faktor kardiovaskulárneho rizika, pretože zvýšená amplitúda krvného tlaku je ukazovateľom zvýšenej tuhosti ciev. Riziko vzniku kardiovaskulárnych príhod prirodzene stúpa s vekom, a tým aj rizikovosť hypertenzie pre pacienta. V tomto kontexte vystupuje do popredia význam tuhosti artériového stromu, ktorá má na tomto nežiadanom trende rozhodujúci význam (9).

### Prínos liečby artériovej hypertenzie

Mnohé epidemiologické a veľké intervenčné štúdie jednoznačne dokázali priaznivý efekt liečby artériovej hypertenzie. Vďaka úspešnému výskumu a vývoju sa v období posledných 20 – 30 rokov

výrazne rozšírili terapeutické možnosti v liečbe hypertenzie. Rozšírenie spektra dostupných liekov umožnilo rešpektovať prítomnosť sprievodných ochorení, individuálny stav pacienta, netoleranciu liekov, alergie, alebo iné kontraindikácie pre použitie jednotlivých farmák (5). Pri hodnotení výsledkov všetkých intervenčných štúdií s použitím rôznych liečebných režimov a kombinácií liekov sa dosiahli presvedčivé výsledky v zmysle zníženia morbiditu a mortality na kardiovaskulárne ochorenia. Aj keď priaznivé výsledky liečby boli jednoznačne závislé od miery zníženia krvného tlaku, vyskytujú sa určité rozdiely vo výsledkoch, ktoré naznačujú, že antihypertenzíva rozdielnych farmakologických skupín, ale aj jednotlivé farmaká v podskupinách môžu mať rozdielnu mieru (silu) výsledného pozitívneho efektu a odlišujú sa od seba. Vlastnosti jednotlivých liekov sú rozdielne z viacerých hľadísk, napríklad v ich lipofilite a tým možnosti prenikat membránami sú významné rozdiely v dĺžke trvania účinku, v ich metabolizme a vylučovaní (5, 8, 10).

Antihypertenzíva sa delia podľa viacerých aspektov, pričom jeden z nich je uprednostnenie lieku, alebo liekovej skupiny hneď na začiatku liečby, čiže rozlišujeme skupinu základných liekov a ďalšie lieky, vhodné najmä do kombinácie pri nedosiahnutí cieľových hodnôt tlaku, alebo pri kontraindikácii, či nevhodnosti podať lieky zo základnej skupiny.

Medzi základné lieky patria diuretiká (D), inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI), blokátory receptora pre angiotenzín II (ARB, tejto skupine sa hovorí aj sartany) a antagonisti kalciového kanála (Ca-blokátory, CCB – Calcium Channel Blockers); do skupiny základných antihypertenzív sú zaradované aj betablokátory (BB), s upozornením na možnosť nevýhodných metabolických účinkov, najmä v kombinácii s diuretikami. Pri výbere antihypertenzív sa zohľadňujú viaceré hľadiská, pričom sa v niektorých prípadoch dáva prednosť určitej liekovej skupine na základe tzv. naliehavej indikácie, čím sa zdôvodňuje napríklad prednostný výber ACEI pri diabete mellitus, alebo pre nefroprotektívnu, prípadne betablokátory pri ischemickej chorobe srdca. Podobne sú z indikácie vylučované niektoré lieky na základe komorbidít, alebo pre nevhodnosť kombinácie s inými súčasne užívanými liekmi (5, 6, 10, 11). Antagonisty kalciového kanála sú zaujímavé tým, že ovplyvňujú hladkú svalovinu cievej steny a špecificky tak môžu ovplyvniť najmä tú časť cievného riečiska, ktorá obsahuje významný podiel hladkej svaloviny – napríklad centrálny artériový kompartment, veľké rozvodné artérie alebo svalové artérie regulujúce periférnu rezistenciu (10, 11).

### Účinnosť antihypertenzívnej liečby

Efektívnosť antihypertenzívnej liečby je obvykle hodnotená na základe výsledkov veľkých randomizovaných štúdií, kde sa hodnotí prospešnosť liečby podľa dosiahnutých takzvaných tvrdých kritérií („hard endpoints“) v zmenách zdravotného stavu, obvykle sa očakáva zníženie výskytu závažných kardiovaskulárnych príhod po viacročnom období liečby pri porovnávaných liečebných režimoch. Medzi takéto sledované ochorenia patrí ischemická choroba srdca v jej rôznych formách a klinických prejavoch, mozgové príhody, ischemická choroba dolných končatín, chronická renálna insuficiencia alebo úmrtia na srdcovo-cievne ochorenia. Takto sa porovnávajú medzi sebou jednotlivé lieky, liekové skupiny, alebo sa overuje výhodnosť rôznych kombinácií vytvorených zo štandardne používaných liekov (5, 10). Artériová hypertenzia je chronické, doživotné ochorenie a k vzniku príhod dochádza obvykle po mnohoročnom trvaní. Nakoľko však klinické štúdie obvykle trvajú len niekoľko rokov (cca 5 – 7 rokov) sú hľadané možnosti ako porovnať výhodnosť rôznych liečebných režimov ešte pred vznikom klinických ochorení. Preto sa pri porovnávaní rozdielov vo výhodnosti rôznych druhov liekov hodnotia aj predklinické orgánové poškodenia, ktoré sa objavujú omnoho skôr ako závažné klinické príhody, ako je to známe z kontinua kardiovaskulárnych ochorení (5, 6). Sú to funkčné, alebo morfológické zmeny srdcovocievneho systému detekované pomocou špeciálnych vyšetrovacích postupov. Medzi známe predklinické zmeny patrí hypertrofia ľavej komory srdca, albuminúria, renálna dysfunkcia, hrúbka intimomediálneho komplexu karotických artérií a najnovšie bolo do odporúčaní Európskej hypertenziologickej a kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu hypertenzie zaradené meranie rýchlosti pulzovej vlny v aorte ako ukazovateľa pružnosti aorty (5).

### Mechanické a hemodynamické aspekty centrálnej hemodynamiky

Cievna stena na priereze sa skladá z troch hlavných vrstiev, intimy, média a adventície. Z lumenálnej strany je tenká vrstva intimy pokrytá endotelom, subendotelovou vrstvou a lamina elastica interna (lamina basalis). Druhú – strednú vrstvu tvorí média. Média artérií je zložená z buniek hladkých svalov a extracelulárnej matrix. Základnú kosťru tvoria ploché, elastické lamely, nepravidelne poprepájané v priestore, medzi nimi sú navrstvené bunky cievnych hladkých svalov, ktoré sú uložené v niekoľkých vrstvách. Povrch aorty je tvorený adventíciou

tvorenou spojivovým tkanivom s prevažným obsahom kolagénu, fibroblastmi, makrofágmi a vasa vasorum. Kolagén v adventícii bráni nadmernému rozopnutiu cievy v systole. Elasticita cievnej steny závisí od vzájomného pomeru kolagénových a elastínových vlákien (10). Tuhosť aorty sa odlišuje v proximálnej, elastickej časti od distálnej aorty, ktorá obsahuje viac svaloviny, a od periférnejších muskulárnych artérií.

V bazálnom stave je tuhosť cievnej steny pasívna, daná štruktúrou steny, pretože hladkosvalové bunky sú takmer maximálne relaxované. Keď sa zvyšuje zaťaženie steny, zvyšuje sa aj tonus buniek hladkých svalov a vtedy sú mechanické vlastnosti cievy viac závislé od tonusu hladkých svalov než od kolagénových a elastických vlákien. So zvýšením tonusu hladkých svalov sa zvyšuje tuhosť artérií (10, 12).

Krvný tlak je produkt mechanickej energie vnesenej do krvi ejakciou ľavej komory a odporu systémového artériového riečiska. Pretože kontrakcia komôr je intermitentná, je TK zaznamenaný ako tlaková oscilácia počas kardiálnych cyklov, t. j. vo forme krivky pulzácie tlaku. Centrálné elastické artérie tmením tlakových oscilácií transformujú tento pulzачný tok na takmer plynulý tok krvi v periférnych tkanivách a orgánoch. Táto tlmiača funkcia znižuje amplitúdu krvného tlaku („pulzný tlak“), robí tok krvi v tepnách viac plynulým a zlepšuje účinnosť kardiovaskulárneho systému ako celku. Systolický tlak je výsledkom interakcie tepového objemu ľavej komory s tlmiačou funkciou veľkých ciev a propagačných a odrazových vlastností artériového stromu pre pulzovú vlnu. V miestach vetvenia aorty, alebo odstupu menších artérií dochádza k odrazom tlakovej vlny, a vzniká sekundárna tlaková vlna, ktorá smeruje späť k srdcu. Krvný tlak v ktoromkoľvek mieste tepny je daný súčtom tlaku primárnej a sekundárnej (odrazenej) tlakovej vlny. V optimálnom stave, pri dostatočne elastických cievach artériového stromu, je hodnota súčtu dvoch tlakových vln najvyššia na periférii, pretože práve tam dochádza k temer súčasnému stretnutiu primárnej a sekundárnej tlakovej vlny vo fáze ich vrcholov; odrazená tlaková vlna z periférie sa k srdcu vracia v neskorej systole, alebo vo včasnej diastole v čase zatvárania semilunárných cípov aortovej chlopne. Tým sa navýši centrálny aortový tlak v diastole, čím vzrastie gradient pre perfúziu myokardu, ktorá sa realizuje najmä v diastole. Následne sa od aortovej chlopne odrazí do periférie terciárna tlaková vlna, a centrálny tlak sa zníži, čím sa vytvorí optimálna situácia pre začatie ďalšej systoly. U mladých osôb je vďaka tomuto mechanizmu systolický krvný tlak na periférii (teda meraný na ramene) o 20 až

30 mmHg vyšší, než je centrálny systolický tlak generovaný srdcom (13, 14).

S vekom sa zvyšuje tuhosť aorty, zvyšuje sa rýchlosť iniciálnej tlakovej vlny a tiež aj veľkosť odrazenej tlakovej vlny a jej rýchlosť, a dochádza postupne k zvyšovaniu centrálného aortového tlaku (ktorý sa približuje k hodnotám tlaku na periférii, alebo ho dokonca môže prevýšiť), čím sa postupne zväčšuje práca srdca. Tento nepriaznivý proces je urýchľovaný aj artériovou hypertenziou (5).

### Vplyv amlodipínu na centrálnu hemodynamiku

Artériová tuhosť spolu s ďalšími vlastnosťami cievnej steny a odporovej časti riečiska ovplyvňuje centrálnu hemodynamiku. Amlodipín svojím priamym relaxačným účinkom na hladké svaly ciev znižuje tonus centrálnej aorty a zvyšuje jej elasticitu; podobne pôsobí aj na distálnu aortu, ktorá má väčší obsah svalových buniek. Amlodipín súčasne znižuje aj periférnu rezistenciu relaxáciou sfinkterov v odporových cievach. Tieto všetky účinky vedú k spomaleniu rýchlosti pulzovej vlny v aorte, k zníženiu maxima odrazenej tlakovej vlny a poklesu centrálného systolického tlaku. Znižuje sa aj práca ľavej komory srdca. Zníženie artériovej tuhosti a pokles centrálného systolického tlaku vplyvom liečby založenej na amlodipíne bolo preukázané v podštúdiu CAFE (Coduit Artery Function Evaluation) (15) klinickej štúdie ASCOT. V tejto podštúdiu CAFE v súbore vyše 2 100 pacientov, na amlodipíne založený liečebný režim dosiahol výraznejšie zníženie sledovaných klinických príhod, aj napriek tomu, že nebol signifikantný rozdiel v hodnotách krvného tlaku meraných na ramene. Signifikantný rozdiel však bol v hodnotách centrálného systolického tlaku, kde liekový režim amlodipín a perindopril v porovnaní s režimom atenolol a diuretikum, dosiahol zníženie centrálného systolického tlaku o 4,3 mmHg. Tento rozdiel v účinku sa pripisuje menšej veľkosti odrazenej vlny v artériovom systéme u pacientov randomizovaných do liečebného ramena založenom na amlodipíne (16). Tieto výsledky podnietili k realizácii viacerých klinických štúdií zameraných na sledovanie vplyvu rôznych liekov a liekových skupín na centrálny systolický tlak. Priaznivý efekt amlodipínu v kombinovanej liečbe sa v ďalšej podštúdiu štúdie ASCOT pomocou metódy analýzy intenzity odrazenej vlny (wave intensity analysis) vysvetlil znížením veľkosti odrazenej vlny a znížením centrálného systolického tlaku, čo viedlo aj k zníženiu indexu masy ľavej komory (17). Pridanie amlo-

dipínu do liečby pacientom, ktorí už mali dobre kontrolovaný krvný tlak pomocou antagonistu receptora pre angiotenzín II, po jednoročnej súbežnej liečbe v porovnaní s podávaním placebo, zlepšilo štruktúru cievnej steny znížením hrúbky intimomediálneho komplexu a znížilo variabilitu krvného tlaku (18).

Pre svoje priaznivé účinky na hemodynamiku a na cievnu stenu je amlodipín často používaný v kombinovanej liečbe (19). Za najvýhodnejšiu kombináciu antihypertenzívnych liekov je považovaná kombinácia antagonistu kalcia s antagonistami receptorov pre angiotenzín II (ARB), alebo inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu (20).

### Záver

Amlodipín je osvedčené antihypertenzívum, s výhodnými farmakodynamickými aj farmakokinetickými vlastnosťami. Znižuje krvný tlak nielen v periférnom artériovom riečisku, ale znižuje aj centrálny systolický krvný tlak, má spoľahlivý dlhodobý účinok daný inherentnými vlastnosťami molekuly, znižuje variabilitu krvného tlaku ako ďalšieho parametra prinášajúceho zvýšené kardiovaskulárne riziko. Má dokázaný vaskuloprotektívny účinok nezávislý od jeho účinku na kalciové kanály L-typu, a to väzbou na nedihydropyridínové kalciové kanály, v dôsledku čoho má antiproliferatívny účinok na hladké svaly, má antiaterogénny a antioxidantný účinok v cievnej stene interakciou s cholesterolem, zvyšuje produkciu NO a znižuje proliferáciu extracelulárnej matrix. Tieto a ďalšie pozitívne vlastnosti, nesúvisiace s ovplyvnením voltážovo-závislých kalciových kanálov, sú označované za pleiotropný efekt amlodipínu, prispievajúci k jeho priaznivému klinickému profilu.

*Podakovanie: Táto práca vznikla v rámci plnenia úlohy grantu VEGA MŠ SR č. 1/1151/11.*

### Literatúra

1. Frishman WH, Sicca DA. Calcium Channel Blockers. In: Frishman WH a Sicca DA. Cardiovascular Pharmacotherapeutics. 3rd ed. Cardiotext edition, Minneapolis, Minnesota, 2011: 99–120.
2. Battegay EJ, Lip GYH, Bakris GL, eds. Hypertension. Principles and Practice. Taylor and Francis, London 2005, 821 s.
3. Mason RP, Marche P, Hintze TH. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists: ancillary actions of amlodipine. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol* 2003; 23(12): 2155–2163.
4. Yu T, Morita I, Shimokado K, et al. Amlodipine modulates THP-1 cell adhesion to vascular endothelium via inhibition of protein C signal transduction. *Hypertension* 2003; 42(3): 329–334.
5. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force of European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Hypertension (ESH), June 11, 2007, 75 s.

6. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension* 2009; 27(11): 2121–2158.
7. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. *Arch. Int. Med.* 1993; 153: 598–615.
8. Kaplan's Clinical Hypertension. 10th edition. Kaplan NM, Victor RG, eds. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia PA, 2010, 469 s.
9. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, et al. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998; 32: 560–564.
10. Braunwald's Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine. 9th Edition. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E, eds. Elsevier, Saunders Philadelphia, 2012, 1961 p.
11. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Evaluation, and Treatment of High Blood pressure. National Institutes of Health. US Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 03-5233, May 2003; 34 s.
12. Lacolley P, Regnaut V. Basic principles and molecular determinants of arterial stiffness. In: Central aortic blood pressure. Laurent S, Cockcroft J, eds. Laboratories Servier 2008: 27–34.
13. London G. Brachial arterial pressure to assess cardiovascular structural damage: an overview and lessons from clinical trials. *J Nephrol.* 2008; 21: 23–31.
14. Segers P. Basic principles of wave reflection and central pressure. In: Laurent S, Cockcroft J, eds. Central aortic blood pressure. Bratislava: Laboratories Servier 2008: 19–25.
15. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee: Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation.* 2006; 113: 1213–1225.
16. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. for the ASCOT investigators: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com), Published online September 4, 2005, DOI:10.1016/S0140-6736(05)67185-1
17. Manisty CH, Zambanini A, Parker KH, et al. on behalf of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial Investigators: Differences in the Magnitude of Wave Reflection Account for Differential Effects of Amlodipine – Versus Atenolol-Based Regimens on Central Blood Pressure. An Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial Substudy. *Hypertension.* 2009; 54: 724–730.
18. Ichihara A, Kaneshiro Y, Sakoda M, et al. Add-on amlodipine improves arterial function and structure in hypertensive patients treated with an angiotensin receptor blocker. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007 Mar; Vol. 49(3): 161–6.
19. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, et al. for the EXPLOR Trialist Group Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure More Effectively Than the Amlodipine-Atenolol Combination. The EXPLOR Study. *Hypertension* 2010; 55: 1314–1322.
20. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: A meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens* 2009; 27: 1136–1151.



**doc. MUDr. Jozef Bulas, CSc.**

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava  
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava  
[jozef2bulas@gmail.com](mailto:jozef2bulas@gmail.com)