

# Klinická studie O.B.E.Z.I.T.A. Hodnocení účinnosti a bezpečnosti podávání moxonidinu u pacientů s metabolickým syndromem

J. Krupička, M. Souček, K. Chroust

## Souhrn

**Úvod:** Léčba přípravky s neutrálním vlivem na metabolismus lipidů a pozitivním vlivem na glukózový metabolismus může podstatně zlepšit dlouhodobou prognózu pacientů s metabolickým syndromem a hypertenzí. Cílem naší práce bylo v rámci neinterventního observačního klinického hodnocení jednak zjistit bezpečnost léčby moxonidinem a jednak posoudit změnu laboratorních parametrů souvisejících s metabolickým syndromem. **Materiál a metodika:** Do šestiměsíčního sledování (dvě kontroly po třech měsících) bylo zařazeno 748 pacientů starších 18 let (22–87; průměr 59; medián 60) s mírnou převahou žen (n = 401; 54 %) s metabolickým syndromem (přítomnost  $\geq 3$  rizikových faktorů dle kritérií NCE ATP III) a s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí. Pro získání dat byl použit standardní formulář, měření TK bylo standardizované dle guidelines a laboratorní odběry byly hodnoceny certifikovanou laboratoří. Studijní medikace (moxonidin, Cynt®) byla podávána nově zachyceným hypertonikům a/nebo hypertonikům s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí při úvodní návštěvě. **Výsledky:** Studii dokončila většina pacientů (98,8 %). V průběhu sledování se nevyskytly žádné nežádoucí účinky. Moxonidin byl nejčastěji podáván v kombinaci s jinými antihypertenzivy (81,1 % pacientů) díky nedostatečné účinnosti současné antihypertenzní léčby. Nejčastější dávkou bylo 0,4 mg/den jak v případě monoterapie (44,9 % pacientů), tak i v případě kombinace (59,8 % pacientů). Ke změně současné terapie došlo u 142 (19,2 %) pacientů při kontrolní návštěvě a u 57 (7,7 %) pacientů při závěrečné návštěvě. Mezi vstupní a konečnou návštěvou došlo ke změně všech parametrů (krevní tlak, hmotnost, obvod pasu, celkový cholesterol, LDL a HDL cholesterol, triglyceridy, glykemie, tepová frekvence) na vysoké hladině významnosti ( $p < 0,001$ ). **Závěr:** Všechny sledované parametry se v průběhu šestiměsíčního sledování vysoce významně změnily. Přidání moxonidinu (Cynt®) k zavedené léčbě vedlo nejen ke snížení krevního tlaku, ale došlo i k vysoce významnému ovlivnění metabolických parametrů, aniž se významně změnila průvodní léčba. Léčbu moxonidinem je možné považovat za metabolicky neutrální s přidanou pozitivní hodnotou na metabolické parametry, což je ve shodě s jinými studiemi.

## Klíčová slova

metabolický syndrom – nekontrolovaná hypertenze – metabolicky neutrální přípravky – obezita – klinické hodnocení

## Summary

**The O.B.E.Z.I.T.A. clinical study. An evaluation of efficacy and safety of moxonidine in patients with metabolic syndrome.** *Introduction:* Treatment with agents neutral to lipid metabolism but with a positive effect on glucose metabolism might significantly improve the long-term prognosis of patients with metabolic syndrome and hypertension. The aim of our non-interventional observational clinical study was to evaluate the safety of treatment with moxonidine and to assess any changes in the metabolic syndrome-related laboratory parameters. *Materials and methods:* A total of 748 patients over 18 years of age (22–87; mean 59; median 60) were included in a 6-month evaluation (two 3-monthly study visits). There were slightly more female patients (n = 401; 54%) with metabolic syndrome ( $\geq 3$  NCE ATP III risk factors) and poorly controlled hypertension. A standardized data collection form was used, blood pressure measurement was standardized as per the guidelines and laboratory samples were assessed in a certified laboratory. The study medication (moxonidine, Cynt®) was prescribed to patients with newly diagnosed hypertension and/or patients with hypertension poorly controlled at an initial visit. *Results:* The majority of patients (98.8%) completed the study. No adverse effects were reported during the study. Moxonidine was mostly prescribed as an add on treatment to other antihypertensives (81.1% patients) due to the lack of efficacy of the present antihypertensive treatment. The most frequent dose was 0.4 mg/day as monotherapy (44.9% of patients) as well as add on treatment (59.8% of patients). A change to the treatment was performed in 142 (19.2%) of patients during the follow up visit and in 57 (7.7%) of patients during the last study visit. All parameters (blood pressure, body weight, waist circumference, total cholesterol, LDL- and HDL-cholesterol, triglycerides, glycaemia and pulse) have changed highly significantly ( $p < 0,001$ ). *Conclusion:* Over the 6-month follow up, a highly significant change was observed to all monitored parameters. An addition of moxonidine (Cynt®) to an existing treatment resulted not only in a reduction to blood pressure but also in highly significant changes to metabolic parameters without any significant modifications of the treatment. Treatment with moxonidine can be considered as metabolically neutral with an added value of positive effect on metabolic parameters. This is in line with the results of other studies.

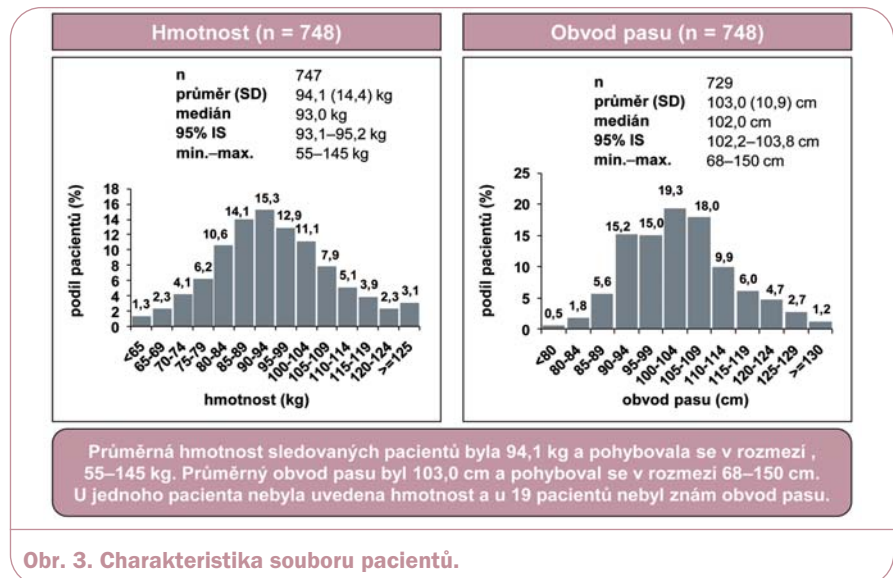
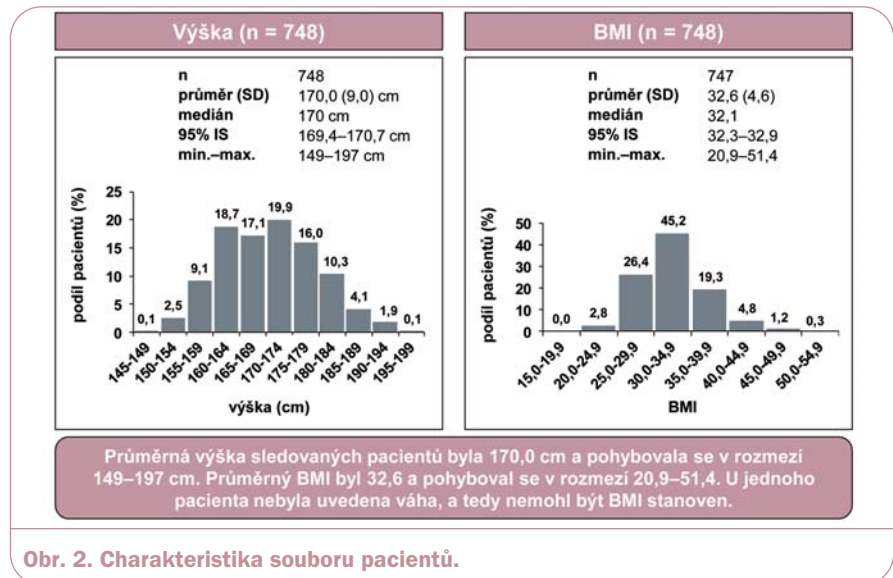
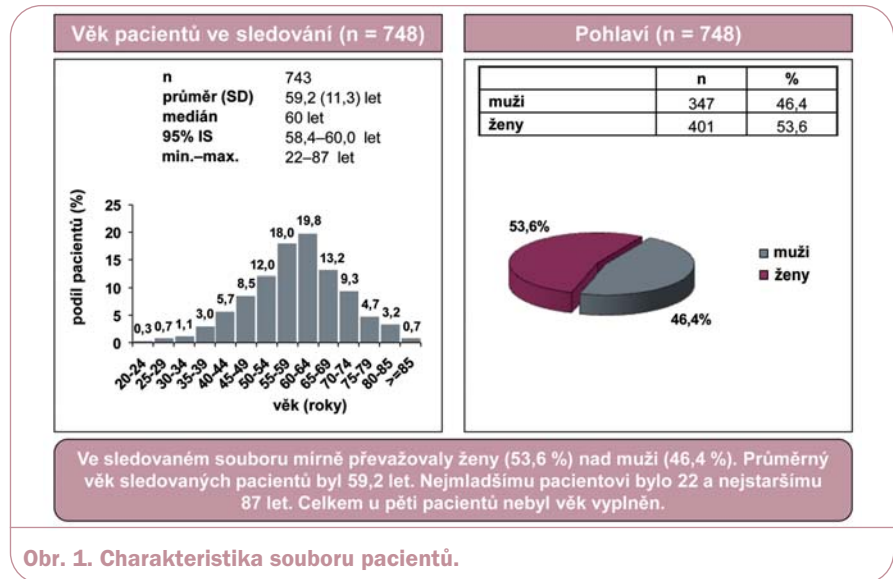
## Keywords

metabolic syndrome – uncontrolled hypertension – metabolically neutral products – obesity – clinical trial

## ÚVOD

Přítomnost metabolického syndromu u pacientů s hypertenzí významně zvyšuje riziko kardiovaskulárních (KV) chorob a riziko mortality [1]. I když se prevalence hypertenze s metabolickým syndromem národnostně liší, je jejich současný výskyt vysoký – postihuje 10–36 % celkové populace, resp. 21–61 % populace hypertoniků [2]. Předpokládá se další nárůst nemocných s metabolickým syndromem, který povede k excesivnímu zvýšení finančních výdajů ve zdravotnictví do roku 2020 [2]. Z těchto důvodů se věnuje stále více pozornosti subklinickým orgánovým poškozením, která byla Přehodnocením evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze z roku 2009 zařazena mezi kritéria hodnotící celkové kardiovaskulární riziko [3,4]. Asymptomatické poškození kardiovaskulárního systému či ledvin je zásadní mezičlánek (intermediární stadium) v chorobném kontinuu mezi rizikovými faktory, jakými je hypertenze a kardiovaskulárními (KV) příhodami a smrtí [3]. V řadě dalších kritérií (prognóza onemocnění, prevalence v populaci, dostupnost a cena léčby a další) hraje orgánové poškození dle Přehodnocení posledních Doporučení ESH z roku 2007 důležitou diagnostickou a prognostickou roli [3].

I když se obecně předpokládá nárůst incidence hypertenze a metabolického syndromu, data z ČR jsou povzbudivá [4]. Data z Czech MONICA a Czech post-MONICA study ukazují zajímavé zlepšení KV rizikových faktorů v letech 1985 a 2007/8, což velmi pravděpodobně přispělo k poklesu KV mortality [4]. Přínosná byla i léčba hypertenze – v české populaci se výjimečně rozšířilo povědomí o hypertenzi a významně se zlepšila její léčba, takže v současné době je hypertenze dobře kontrolována u 25 % hypertoniků. I když máme řadu protichůdných dat ohledně použití anti-hypertenziv u metabolického syndromu či jeho jednotlivých složek, metabolicky neutrální přípravky mají přednost [3,5,6]. V Přehodnocení evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu



hypertenze se výslovně uvádí: „Výběr léku by tedy měl respektovat specifické klinické situace. Tradiční řazení přípravků na lék první, druhé, třetí či další volby má malou vědeckou, ale i praktickou oporu a není důvod k němu přihlížet.“ V naší studii jsme se zaměřili na pacienty s metabolickým syndromem a s esenciální hypertenzí, pro které zkoušející zvolil léčbu moxonidinem.

## SOUBOR NEMOCNÝCH A METODIKA

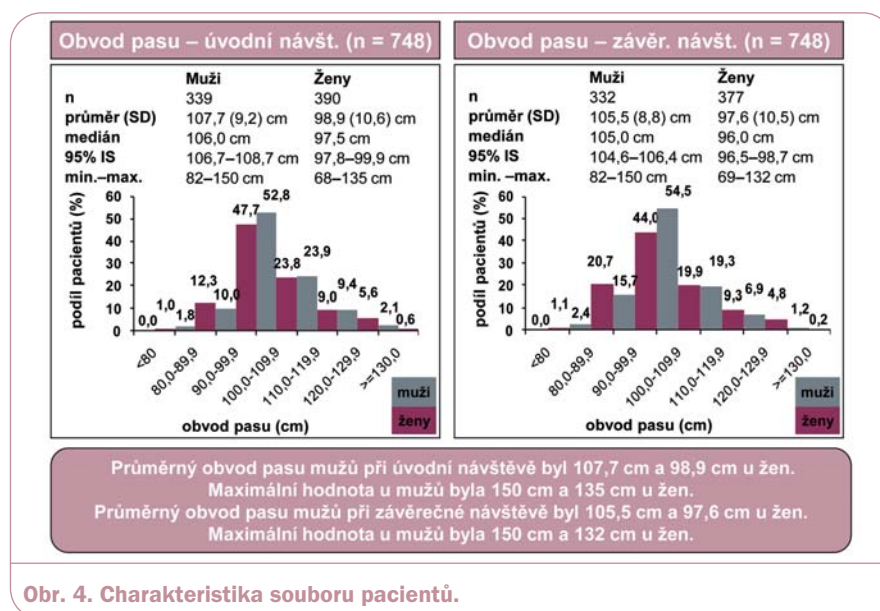
O.B.E.Z.I.T.A. (ÚčinnOst a BEZpečnost moxonIdinu u pacienTů s metAbolickým syndromem) bylo neintervenciální observační klinické hodnocení pacientů s metabolickým syndromem a s esenciální hypertenzí. Moxonidin (Cynt®) byl přidáván k zavedené medikaci v případě potřeby u hypertoniků s nedostatečně léčenou hypertenzí. Ti buďto užívali jiná antihypertenziva nebo stávající antihypertenzní léčbu netolerovali, či se jednalo o pacienty s nově diagnostikovanou hypertenzí. Klinické hodnocení trvalo šest měsíců. Primárním cílem bylo prokázat dlouhodobou bezpečnost a účinnost přípravku Cynt® na snížení krevního tlaku u pacientů s metabolickým syndromem a hypertenzí. Sekundárním cílem bylo zhodnotit dlouhodobý účinek Cyntu® na běžně dostupné laboratorní parametry související s metabolickým syndromem. Celkem se studie zúčastnilo 96 center.

Studie probíhala také po dobu šesti měsíců. Při vstupní kontrole byl vyplněn dotazník (základní antropometrické údaje, anamnestická data, objektivní nálezy – krevní tlak, tepová frekvence), byla odebrána laboratoř a byla zahájena léčba moxonidinem. Při druhé kontrole (1.–3. měsíc) se hodnotila stávající léčba, upravila se léčba moxonidinem vzhledem k hodnotám krevního tlaku (dávkování bylo modifikováno podle dosažení cílové hodnoty krevního tlaku) a zjišťoval se výskyt nežádoucích účinků. Závěrečná kontrola za šest měsíců shrnula objektivní nálezy, podávanou medikaci, byla odebrána laboratoř a studie se uzavřela. Přepis dat

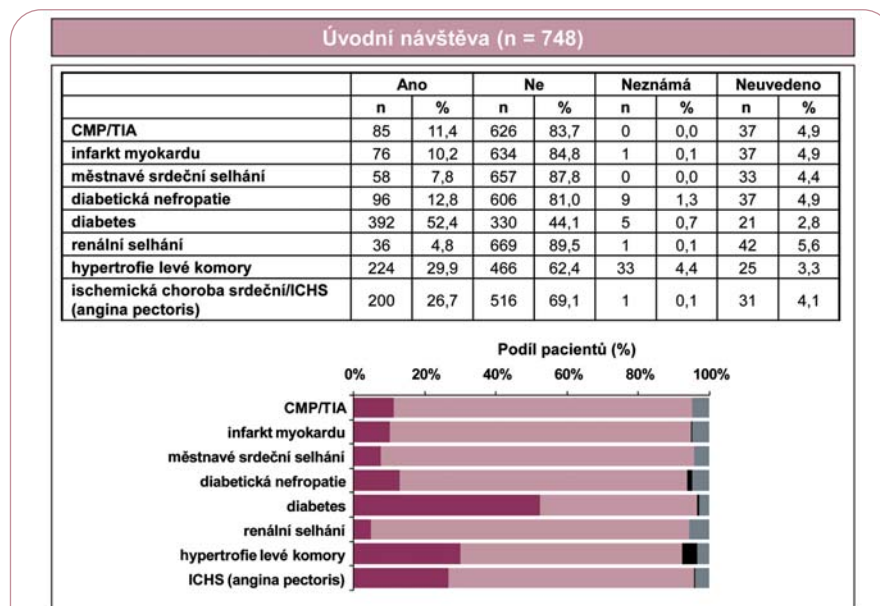
z dotazníku do elektronické databáze byl proveden školeným personálem s použitím validovaných softwarových nástrojů a validovaných hardwarových systémů. Pro kontrolu kvality digitalizace dat bylo náhodně vybráno 1 % zadaných patientských formulářů (CRF, Case Report Forms) a ty byly porovnány s údaji v databázi. O tomto kroku validace byl zpracován písemný validační protokol.

Celkem bylo zařazeno 748 pacientů starších 18 let (22–87; průměr 59 ± 12; medián 60) s mírnou převahou žen

(n = 401; 54 %) s metabolickým syndromem (přítomnost ≥ 3 rizikových faktorů dle kritérií NCE ATP III) a s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí. Pro získání dat byl použit standardní formulář, měření TK bylo standardizované dle guidelines a laboratorní odběry byly hodnoceny certifikovanou laboratoří. Základní charakteristika souboru je uvedena na obr. 1–4. Výskyt kardiovaskulárních onemocnění zachycuje obr. 5. Vstupní laboratorní hodnoty a krevní tlak jsou uvedeny na obr. 6–10.



Obr. 4. Charakteristika souboru pacientů.



Obr. 5. Závažné kardiovaskulární příhody.

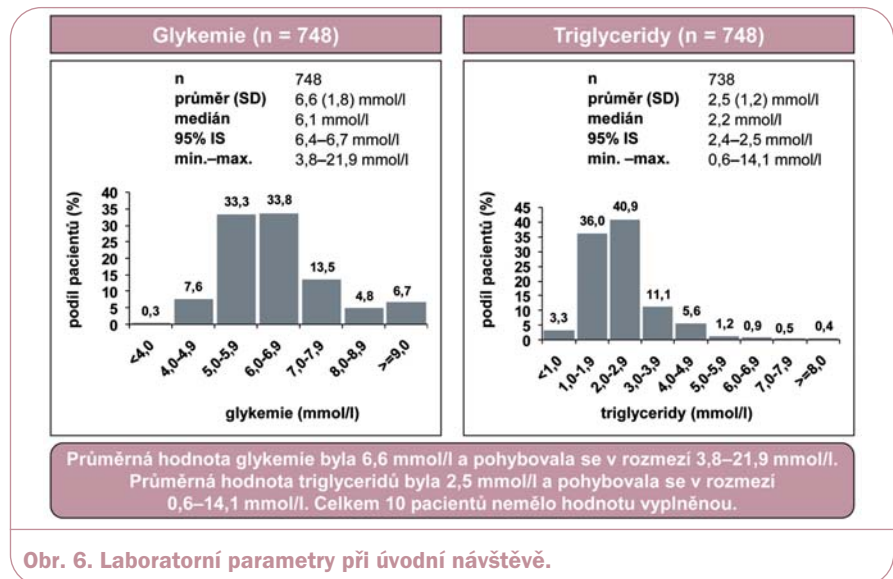
### Statistické zpracování

Zpracování dat bylo provedeno výškolným personálem. Většina záznamových listů byla hodnocena jako záznamy bez problémů, tedy stupněm 0 (83,0 % záznamových listů). Pro hodnocení změny body mass indexu (BMI), tlaku a tepové frekvence byla použita repeated measures ANOVA, resp. Friedman ANOVA v případě neprokázání normality rozložení parametrů. Testy byly doplněny párovými t testy, příp. Wilcoxonovými testy při neprokázání normality rozložení parametrů. Pro spojitá data (výpočet intervalu spolehlivosti pro spojitá data), u kterých byla testy normality vyloučena odchylka od normálního rozložení, byl proveden výpočet 95% intervalu spolehlivosti aproximací modelu normálního rozložení.

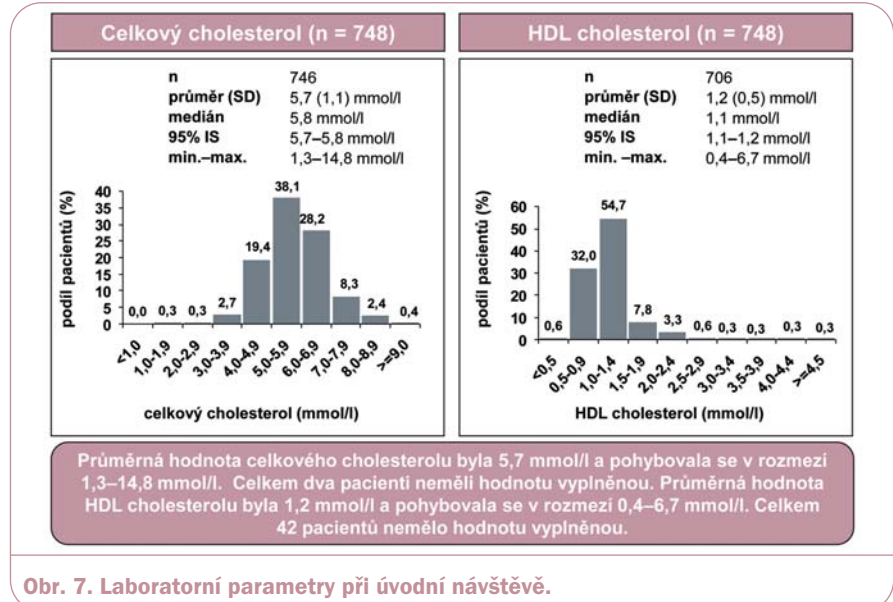
### VÝSLEDKY

Ze 748 pacientů studii dokončila většina z nich ( $n = 739$ ; 98,8 %). V průběhu sledování se nevyskytly žádné závažné nežádoucí účinky. Moxonidin byl nejčastěji podáván v kombinaci s jinými anti-hypertenzivy (81,1 % pacientů) díky nedostatečné účinnosti současné anti-hypertenzní léčby. Ke změně dosavadní terapie došlo u 142 (19,2 %) pacientů při kontrolní návštěvě a u 57 (7,7 %) pacientů při závěrečné kontrole. Nejčastější dávkou Cyntu® bylo 0,4 mg/den, a to jak v případě monoterapie (44,9 % pacientů), tak i v případě kombinace (59,8 % pacientů). Součástí studie bylo zhodnocení spokojenosti s léčbou. Více než polovina pacientů i zkoušejících hodnotila léčbu jako výbornou. Žádný ze zkoušejících nehodnotil léčbu jako špatnou, z pacientů to byl jediný subjekt (0,1 %). Současná antihypertenzní léčba, zastoupení hypolipidemik a kombinační léčba jsou uvedeny na obr. 11–13.

Jak vyplývá ze základních charakteristik souboru, jednalo se o soubor vysoce rizikových pacientů s průměrnou hmotností  $94 \pm 14$  kg, z nichž všichni byli hypertoniky, 52 % mělo diabetes mellitus, 28 % bylo aktivními kuřáky a 5 % mělo renální insuficienci. Moxonidin byl kromě nově zachycených



Obr. 6. Laboratorní parametry při úvodní návštěvě.



Obr. 7. Laboratorní parametry při úvodní návštěvě.

pacientů přidáván k dosavadní anti-hypertenzní terapii, která nebyla dostatečně účinná (obr. 14–15). O kompenzaci hypertenze svědčí nejen vstupní hodnoty krevního tlaku (průměr 156/94 mmHg, medián 155/93 mmHg), ale i přítomnost hypertrofie levé komory (EKG známky či průkaz echokardiografií) u 30 % pacientů. Vývoj hodnot krevního tlaku a tepové frekvence jsou na obr. 16–19. Vstupní laboratorní parametry nedosahovaly cílových hodnot pro danou skupinu rizikových pacientů. Průměrná hodnota glykemie byla 6,6 mmol/l (3,8–21,9 mmol/l), průměrná hodnota triglyceridů byla

2,5 mmol/l (0,6–14,1 mmol/l), průměrná hodnota celkového cholesterolu byla 5,7 mmol/l (1,3–14,8 mmol/l), průměrná hodnota HDL cholesterolu byla 1,2 mmol/l (0,4–6,7 mmol/l) a průměrná hodnota LDL cholesterolu byla 3,5 mmol/l (1,0–6,5 mmol/l). Vývoj laboratorních parametrů je na obr. 20–22, obr. 23 zachycuje vývoj změn tělesné hmotnosti. Mezi vstupní a konečnou návštěvou došlo ke změně všech parametrů (krevní tlak, hmotnost, obvod pasu, celkový cholesterol, LDL a HDL cholesterol, triglyceridy, glykemie, tepová frekvence) na vysoké hladině významnosti ( $p < 0,001$ ).

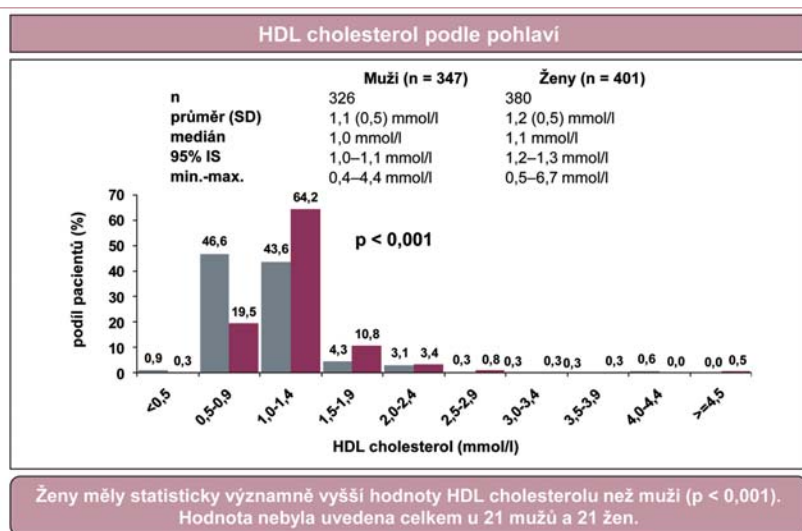
## DISKUZE

Metabolický syndrom je soubor tradičních a netradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů vyskytujících se u daného jedince [7]. Jak tradiční rizikové faktory (obezita, diabetes mellitus 2. typu, porucha metabolismu tuků, hypertenze), tak netradiční rizikové faktory (dysfunkce zánětlivých mechanismů a koagulace, destičková dysfunkce, porucha fibrinolýzy, endoteliální dysfunkce a další) jsou těsně spojeny s abdominální (centrální) obezitou a zejména s intraabdominální akumulací tukové tkáně (viscerální obezita) [7]. Různá kombinace výše uvedených

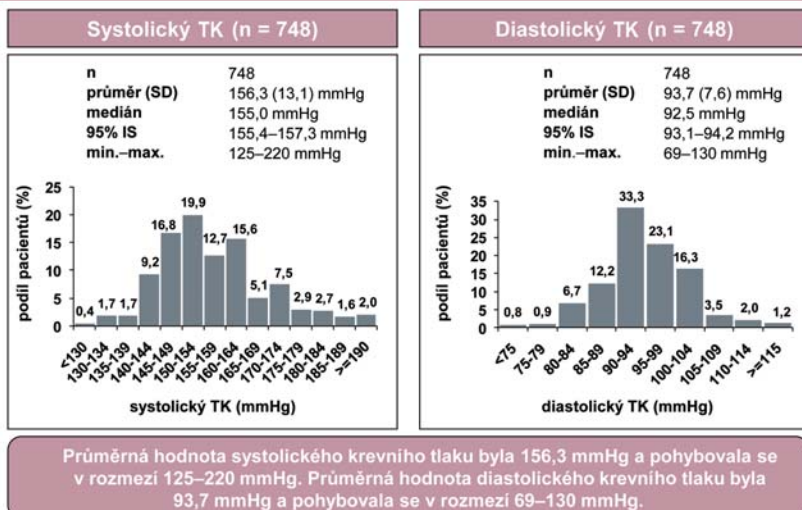
poruch se vyskytuje u jednotlivých subjektů. I přesto, že shrnutí rizikových faktů kardiovaskulárních chorob pod sjednocující diagnózu metabolického syndromu má své výhody, stále pokračuje debata, zdali metabolický syndrom vůbec existuje [8,9]. Nicméně komponenty metabolického syndromu jsou vysoce rizikové a představují významný medicínsko-spoolečenský problém [10]. Předpokládá se totiž nárůst počtu nemocných s metabolickým syndromem, který povede ke zvýšení finančních výdajů ve zdravotnictví do roku 2020 [2]. Data z Czech MONICA a Czech post-MONICA study ale ukazují, že tento

předpokládaný nárůst KV rizikových faktorů nemusí být zcela reálný [4]. Díky lepšímu povědomí o řadě chorob a zlepšení léčebných přístupů může docházet k zakonzervování současného stavu, resp. k jeho zlepšení – v datech Czech MONICA a Czech post-MONICA study došlo k poklesu KV mortality [4]. V souvislosti s ovlivňováním rizikových faktorů a počátečních stadií řady chorob se pozornost zaměřuje na reziduální rizika a subklinická orgánová poškození [3,11]. Ta byla Přehodnocením Evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze zařazena mezi kritéria hodnotící celkové kardiovaskulární riziko [3,4]. Asymptomatické poškození kardiovaskulárního systému a ledvin je mezičlánkem mezi rizikovými faktory (např. hypertenzí), kardiovaskulárními příhodami a smrtí [3].

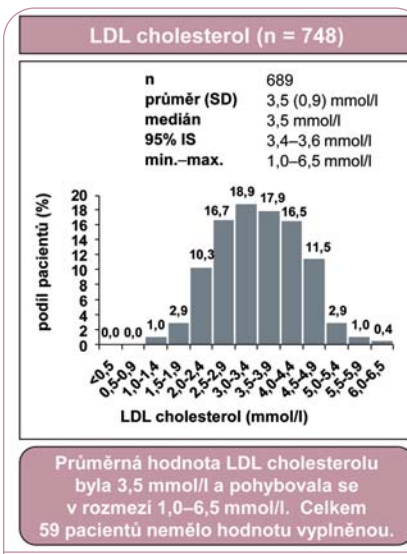
Z výše uvedených důvodů se metabolicky neutrální antihypertenziva či antihypertenziva s „nadhodnotou“ zdají být u rizikové populace výhodná. Tradiční řazení přípravků na lék první, druhé, třetí či další volby má malou vědeckou oporu, ale dosud nám chybí robustnější data pro preferování metabolicky neutrálních přípravků, jakými je moxonidin [3]. Menší studie ukazují, že moxonidin mění metabolický profil daných pacientů k lepšímu – zlepšuje



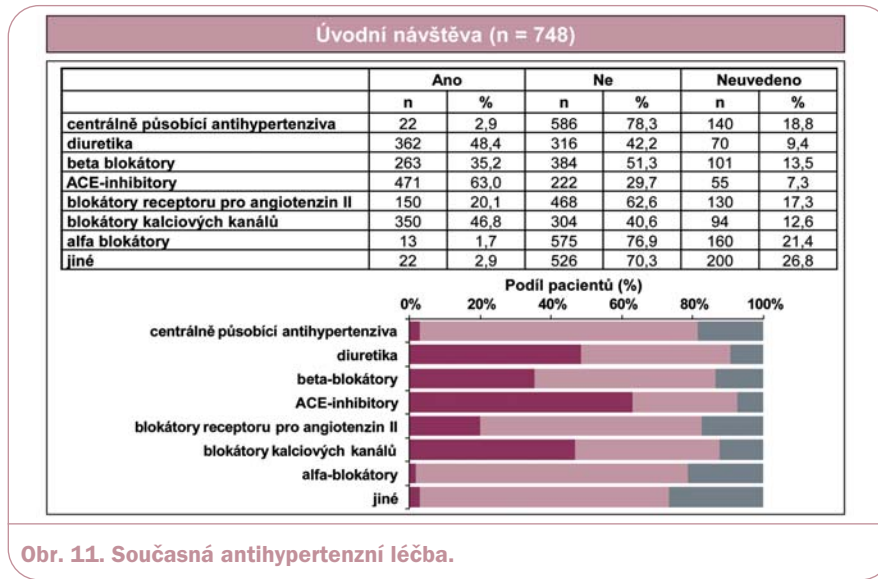
Obr. 8. Laboratorní parametry při úvodní návštěvě.



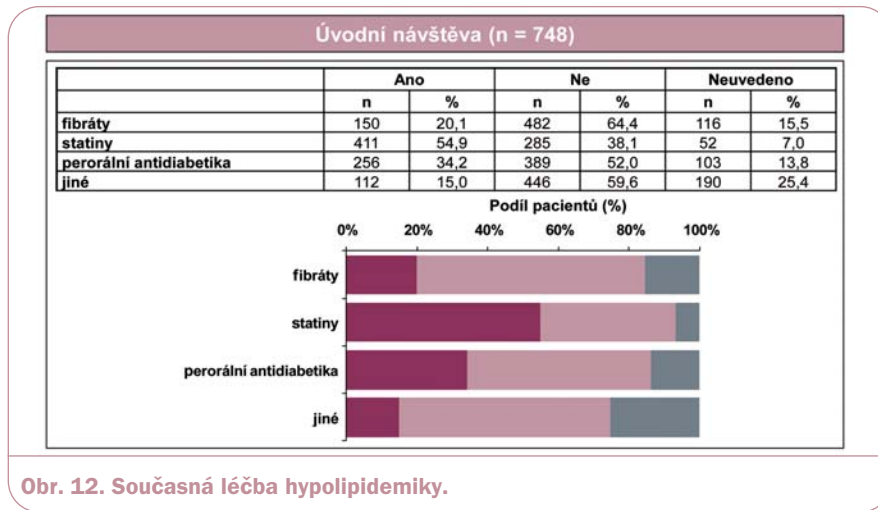
Obr. 10. Krevní tlak při úvodní návštěvě.



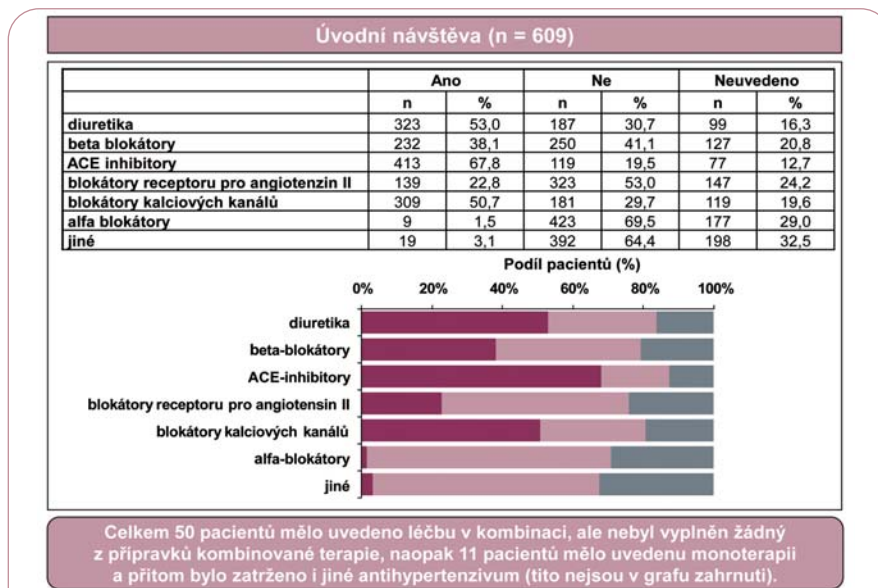
Obr. 9. Laboratorní parametry při úvodní návštěvě.



Obr. 11. Současná antihypertenzní léčba.



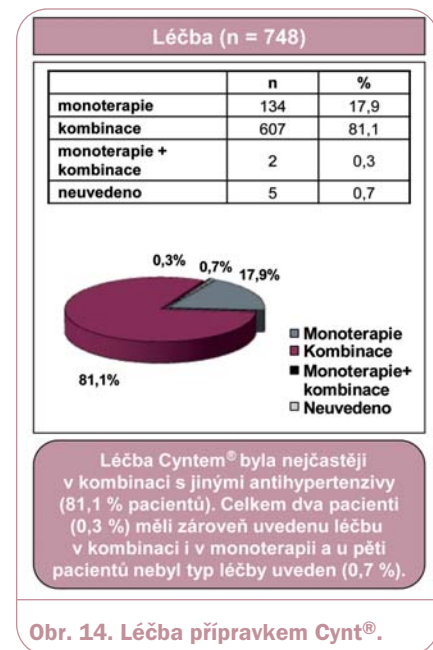
Obr. 12. Současná léčba hypolipidemiky.



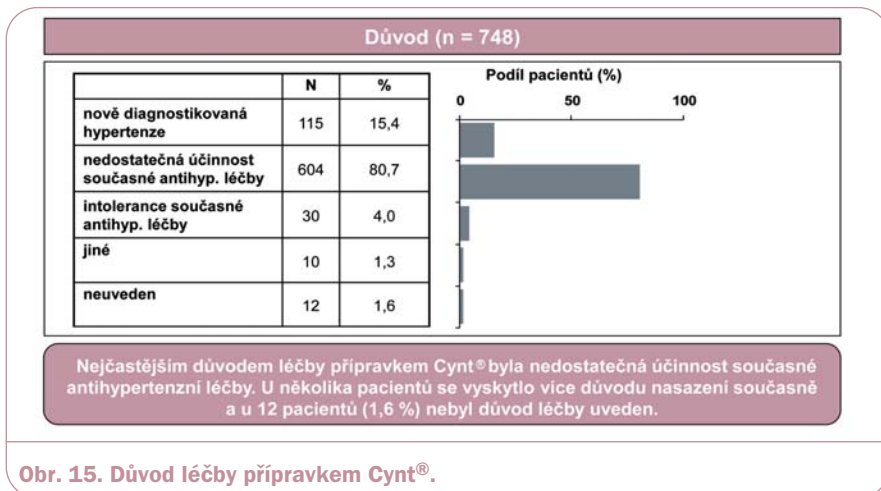
Obr. 13. Kombinovaná terapie.

inzulinovou senzitivitu, snižuje hladinu lačné glykemie, pozitivně ovlivňuje hladiny triglyceridů a HDL cholesterolu [12]. V naší studii došlo v průběhu šesti měsíců ke statisticky významnému zlepšení řady metabolických parametrů i přesto, že vlastní úbytek hmotnosti, s nímž by tyto změny měly být spojeny, byl pouze 1 kg. Zdá se tedy, že změna metabolických parametrů je dána přímým působením moxonidinu, a je také v souvislosti se změnou dietních návyků (jejich sledování nebylo cílem naší práce), které podobná sledování provázejí. I v jiných podobných studiích byla pozorována redukce hmotnosti zařazených pacientů, takže vlastní úbytek hmotnosti není specifickou vlastností použitého přípravku [13,14]. Námí pozorované změny mají, kromě statisticky významného poklesu krevního tlaku, velký prognostický dopad. V epidemiologických studiích se ukázalo, že snížení TK o 2 mmHg, tedy o hodnotu v běžné klinice zcela zanedbatelnou, vede ke snížení rizika KV příhod až o 10 % [15]. Podobný dopad má i změna metabolických parametrů [11].

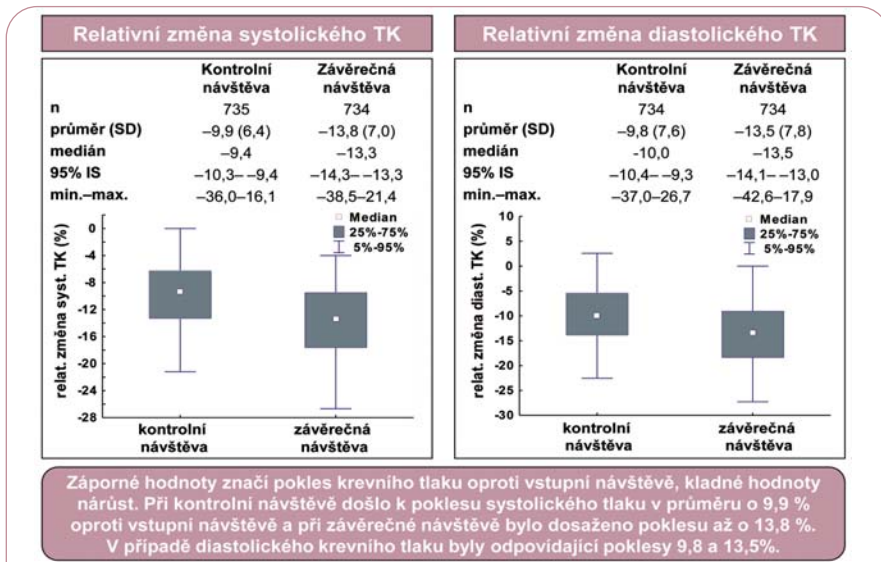
Cílem léčby hypertenze je dosažení cílových hodnot krevního tlaku pro danou populaci pacientů [3]. I když se povědomí o hypertenzi zvýšilo a zlepšila se i její léčba, ukazují vstupní hodnoty



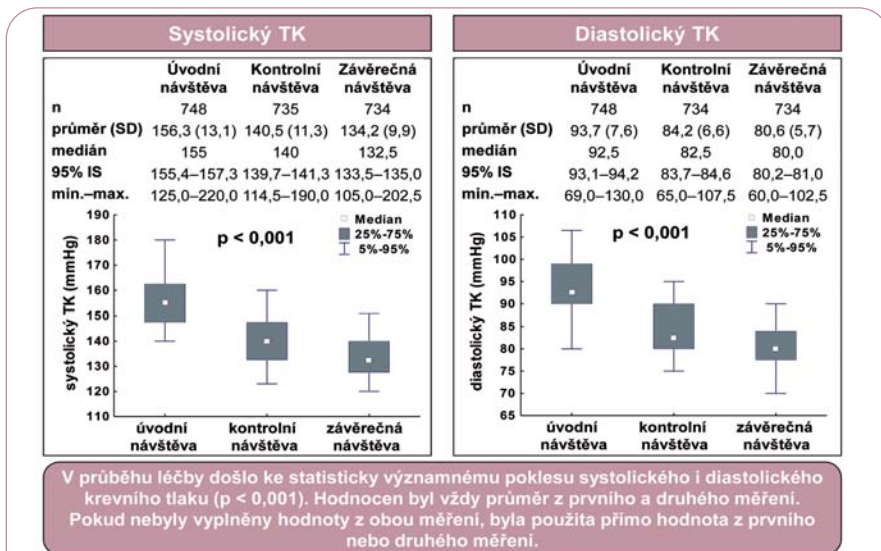
Obr. 14. Léčba přípravkem Cynt®.



Obr. 15. Důvod léčby přípravkem Cynt®.



Obr. 16. Vývoj krevního tlaku v průběhu léčby.

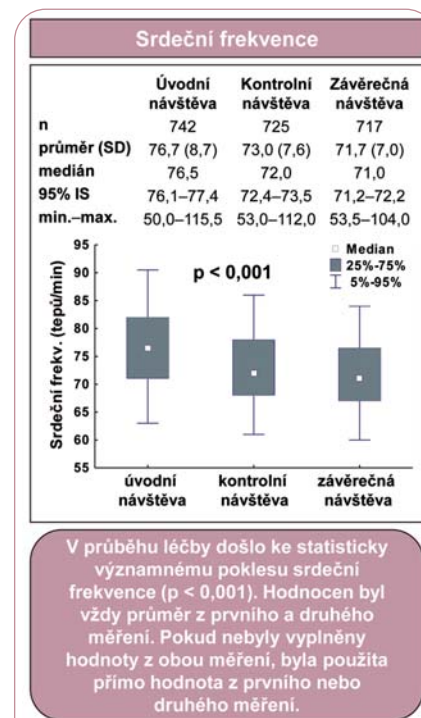


Obr. 17. Vývoj krevního tlaku v průběhu léčby.

TK v naší studii, že i přes léčbu nebyl krevní tlak dobře kompenzován (vstupní hodnoty 156/94 mm Hg) [3,4]. A přitom 68 % pacientů bylo vstupně na kombinaci terapií (nejčastější skupinou přípravků v kombinaci byly ACE inhibitory). Je tedy potřebné neustále hovořit o nutnosti nejen pacienty léčit, ale hlavně léčbou dosahovat cílové hodnoty TK a dalších rizikových faktorů [3,11]. Přípravky, které v léčbě hypertenze přinášejí nadhodnotu metabolické neutrality, resp. nadhodnotu určité metabolické „pozitivity“ (zlepšení metabolických parametrů) se jeví jako přípravky volby. Malý počet centrálně působících přípravků (jen 2,9 %) při zařazení do sledování ukazuje, jak málo se myslí na tento typ přípravků, které se hodí právě do kombinací terapie.

### LIMITACE STUDIE

Studie byla neintervenční a otevřená a neměla vyhraněná vstupní, resp. vylučovací kritéria. Vzhledem k definovaným cílům (bezpečnost v běžné klinické praxi) se takové uspořádání studie nejvíce blíží každodenní praxi



Obr. 18. Vývoj tepové frekvence v průběhu léčby.

ambulantních lékařů. Z hlediska výskytu nežádoucích účinků je takové sledování dostatečné.

## ZÁVĚR

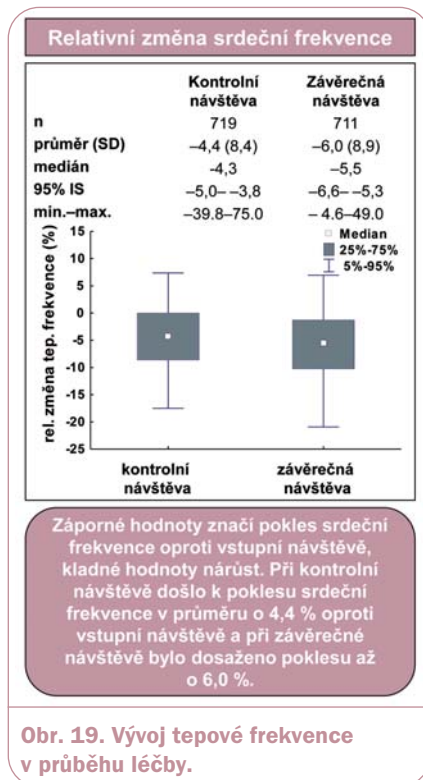
Všechny sledované parametry se v průběhu šestiměsíčního sledování vysoce

signifikantně zlepšily. Moxonidin (Cynt®) u pacientů s metabolickým syndromem a s dosud neléčenou hypertenzí, popř. u pacientů s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí nejen vedl ke snížení krevního tlaku, ale i vysoce výrazně ovlivnil metabolické parametry, aniž se významně změnila průvodní léčba. Léčbu moxonidinem je možné považovat za metabolicky neutrální s přidanou pozitivní hodnotou na metabolické parametry, což je ve shodě s předchozími studiemi.

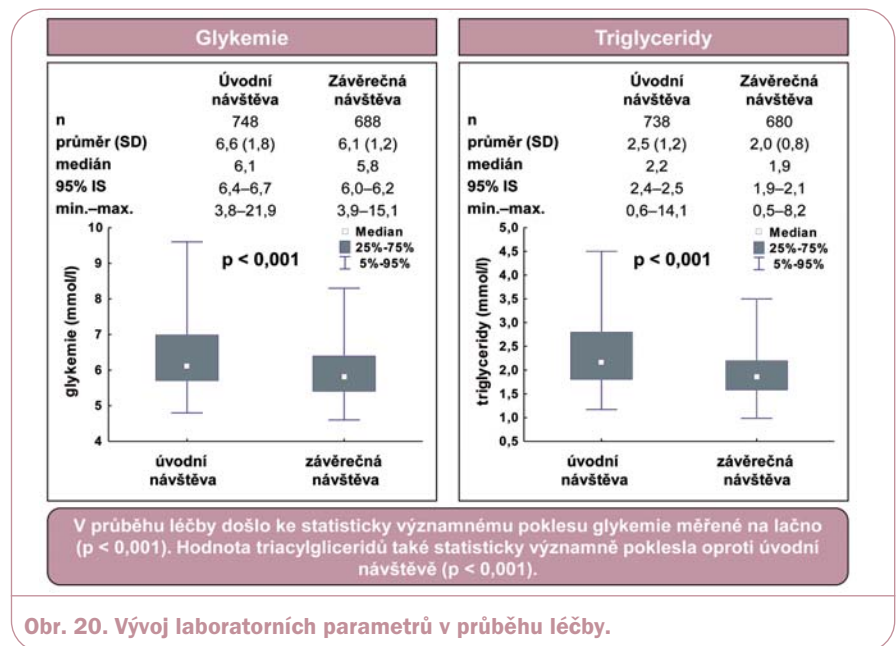
## Literatura

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640-1645.

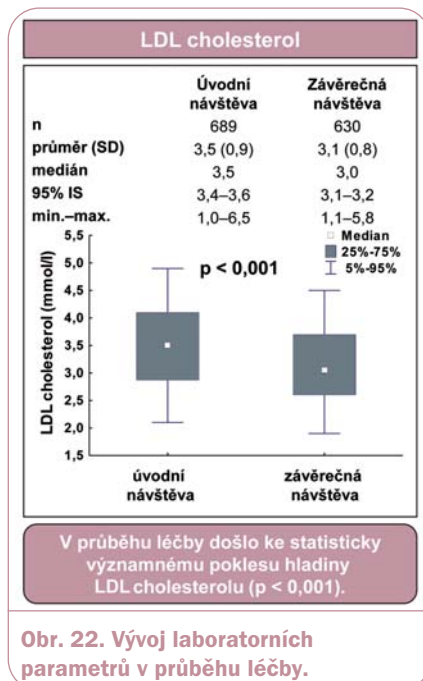
2. Scholze J, Alegria E, Ferri C et al. Epidemiological and economic burden of metabolic syndrome and its consequences in patients with hypertension in Germany, Spain and Italy; a prevalence-based model. *BMC Public Health* 2010; 10: 529.



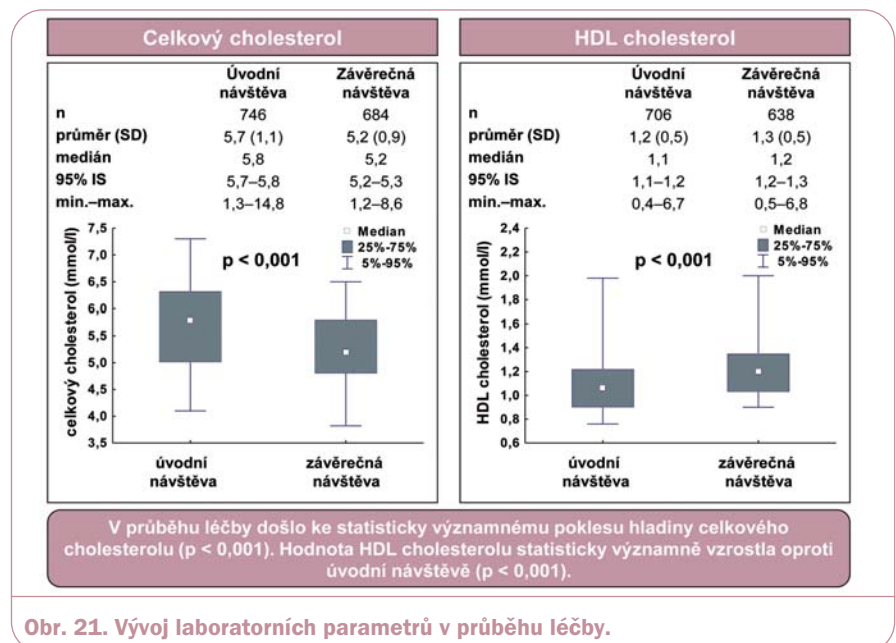
Obr. 19. Vývoj tepové frekvence v průběhu léčby.



Obr. 20. Vývoj laboratorních parametrů v průběhu léčby.

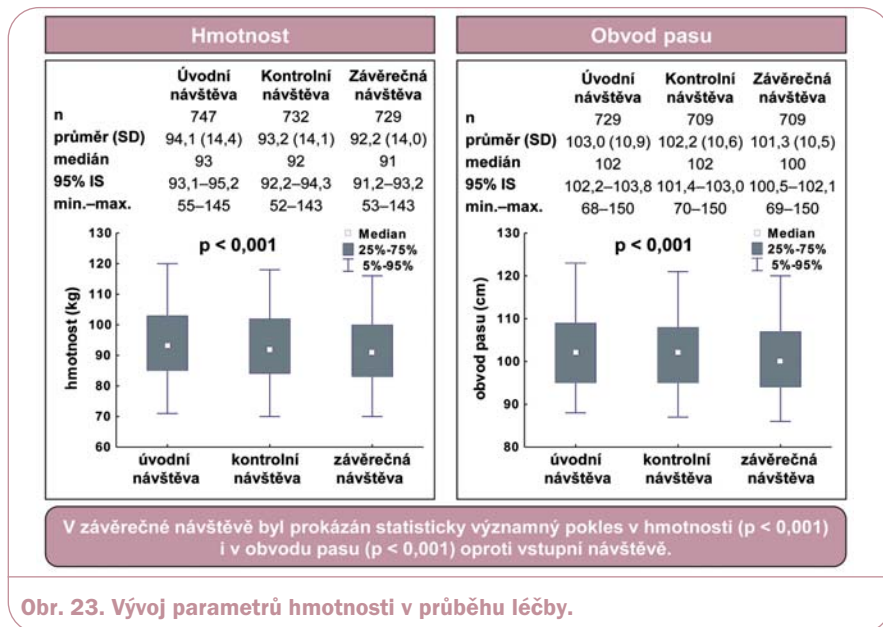


Obr. 22. Vývoj laboratorních parametrů v průběhu léčby.



Obr. 21. Vývoj laboratorních parametrů v průběhu léčby.





Obr. 23. Vývoj parametrů hmotnosti v průběhu léčby.

- 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(11): 2121–2158.
- Cífková R, Škodová Z, Bruthans J et al. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. *Czech MONICA and Czech post-MONICA. Atherosclerosis* 2010; 211(2): 676–681.
- Wright JT jr, Harris-Haywood S, Pressel S et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: ALLHAT. *Arch Intern Med* 2008; 168(2): 207–217.
- Veveřková H, Soška V, Rosolová H et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií

- v dospělosti, vypracované výběrem České společnosti pro aterosklerózu. *Vnitř Lék* 2007; 53(2): 181–197.
- Eckel R, Grundy S, Zimmet P. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365(9468): 1415–1428.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2289–2304.
- Alberti KG, Zimmet P. The metabolic syndrome: time to reflect. *Curr Diab Rep* 2006; 6(4): 259–261.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National

Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112(17): 2735–2752.

- Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5(4): 319–335.
- Fenton C, Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Moxonidine: a review of its use in essential hypertension. *Drugs* 2006; 66(4): 477–496.
- Krupička J, Ceyková K, Kristenová P et al. The safety of long-term administration of losartan in current clinical practice: a non-intervention NCT-CZ 14/04/LOZ study. *Vnitř Lék* 2008; 54(11): 1031–1038.
- Davis BR, Oberman A, Blaufox MD et al. Effect of antihypertensive therapy on weight loss. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management Research Group. *Hypertension* 1992; 19(4): 393–399.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349): 1903–1913.

MUDr. Jiří Krupička, Ph.D.<sup>1</sup>  
prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.<sup>2</sup>  
Ing. Karel Chroust, Ph.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kardiologická ambulance Brandýs nad Labem  
<sup>2</sup>II. interní klinika  
LF MU a FN u sv. Anny v Brně  
<sup>3</sup>Institut biostatistiky a analýz,  
LF a PŘF MU, Brno  
jikru@volny.cz