

# Zahájení léčby arteriální hypertenze kombinovanou terapií: proč by se mělo stát standardním postupem u většiny osob

Eva Kociánová 

I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Současná doporučení pro léčbu arteriální hypertenze se v posledních letech významně posunula od postupné eskalace monoterapie k časnému použití kombinované léčby. Důvodem není pouze vyšší antihypertenzní účinnost dvou léčivých látek, ale také potřeba zkrátit dobu expozice zvýšenému krevnímu tlaku, omezit terapeutickou inerci a zlepšit adherenci. Doporučení ESC 2024 a ESH 2023 preferují u většiny pacientů s potvrzenou hypertenzí zahájení nízkodávkovanou dvojkombinací, ideálně v jedné tabletě; doporučení AHA/ACC 2025 doporučují dvě léčiva první volby u hypertenze 2. stupně. Monoterapie zůstává vhodná pro vybrané pacienty, zejména při nižších hodnotách tlaku, křehkosti, symptomatické ortostatické hypotenzi nebo horší toleranci léčby. Cílem přehledu je shrnout klinické a praktické důvody pro úvodní kombinovanou léčbu a upozornit na rizika dlouhodobého setrvávání u monoterapie.

**Klíčová slova:** adherence, arteriální hypertenze, cílový krevní tlak, kombinovaná léčba, monoterapie, single-pill combination, terapeutická inercie.

## Initiating antihypertensive treatment with combination therapy: why it should become standard practice in most patients

Contemporary hypertension guidelines have shifted from stepwise escalation of monotherapy toward earlier use of combination treatment. The rationale is not limited to greater blood pressure-lowering efficacy; it also includes shortening exposure to uncontrolled blood pressure, reducing therapeutic inertia, and improving adherence. The 2024 ESC and 2023 ESH guidelines prefer an initial low-dose two-drug combination, ideally as a single-pill combination, in most patients with confirmed hypertension; the 2025 AHA/ACC guideline recommends two first-line agents for stage 2 hypertension. Monotherapy remains appropriate in selected situations, particularly in patients with lower blood pressure levels, frailty, symptomatic orthostatic hypotension, or reduced treatment tolerance. This review summarizes the clinical and practical rationale for initial combination therapy and discusses the risks related to persistent use of monotherapy.

**Key words:** adherence, arterial hypertension, blood pressure target, combination therapy, monotherapy, single-pill combination, therapeutic inertia.

## Úvod

Arteriální hypertenze zůstává nejčastějším ovlivnitelným rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění. Přestože máme k dispozici účinné a cenově dostupné léky, kontrola krevního tlaku (TK) je v populačních datech stále nedostatečná. V celosvětové analýze NCD Risk Factor Collaboration dosahovalo v roce 2019 kontroly hypertenze jen

23 % žen a 18 % mužů s hypertenzí (1). Česká data z opakovaných šetření MONICA a post-MONICA ukázala, že se kontrola hypertenze mezi lety 1985 a 2016/2017 významně zlepšila, přesto jí v posledním šetření dosahovalo pouze 32,9 % hyperteniků (2). Data z EHES 2019 udávají prevalenci hypertenze 36,3 % u dospělých ve věku 25–64 let; přísnějšího cíle < 130/85 mm Hg dosahovalo pouze 10,4 % osob s hypertenzí (3).

MUDr. Eva Kociánová, Ph.D.

I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci  
[eva.kocianova@fnol.cz](mailto:eva.kocianova@fnol.cz)

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2026;72(5):320-324

Článek přijat redakcí: 19. 6. 2026

Článek přijat po recenzích: 6. 8. 2026

Nedostatečná kontrola TK není neutrální stav. Riziko kardiovaskulárních příhod roste kontinuálně s hodnotou TK a není dáno ostrou hranicí mezi normotenzí a hypertenzí. Doporučení ESC 2024 proto u většiny léčených dospělých preferují cílový systolický TK 120–129 mm Hg, pokud je léčba dobře tolerována (4). Doporučení ESH 2023 a AHA/ACC 2025 rovněž zdůrazňují časnou, strukturovanou léčbu s pravidelnou kontrolou účinnosti a tolerance (5, 6).

## Změna doporučení: od postupné eskalace k časné kombinaci

Starší klinický zvyk zahajovat léčbu jedním antihypertenzivem a čekat na jeho selhání je historicky srozumitelný, ale méně odpovídá současným cílům léčby. Doporučení ESC 2024 uvádějí u většiny pacientů s potvrzenou hypertenzí jako preferovaný první krok nízkodávkovanou dvojkombinaci, ideálně v jedné tabletě. Doporučení ESH 2023 obdobně podporují iniciační kombinovanou léčbu a jednotabletovou kombinaci (single-pill combination, SPC). AHA/ACC 2025 doporučují zahájení dvěma léčivy první volby různé třídy u pacientů s hypertenzí 2. stupně a rovněž preferují SPC, je-li dostupná (4–6).

Monoterapie si zachovává místo u vybraných pacientů. Patří mezi ně zejména osoby s nižšími vstupními hodnotami TK, velmi staří nebo křehcí pacienti, nemocní se symptomatickou ortostatickou hypotenzí a osoby s omezenou tolerancí léčby, u nichž je vhodná opatrná titrace. Přesné vymezení těchto situací se mezi doporučeními částečně liší; u většiny pacientů s potvrzeným TK  $\geq 140/90$  mm Hg však kombinovaná léčba představuje preferovaný výchozí postup (4–6).

## Proč monoterapie často nestačí

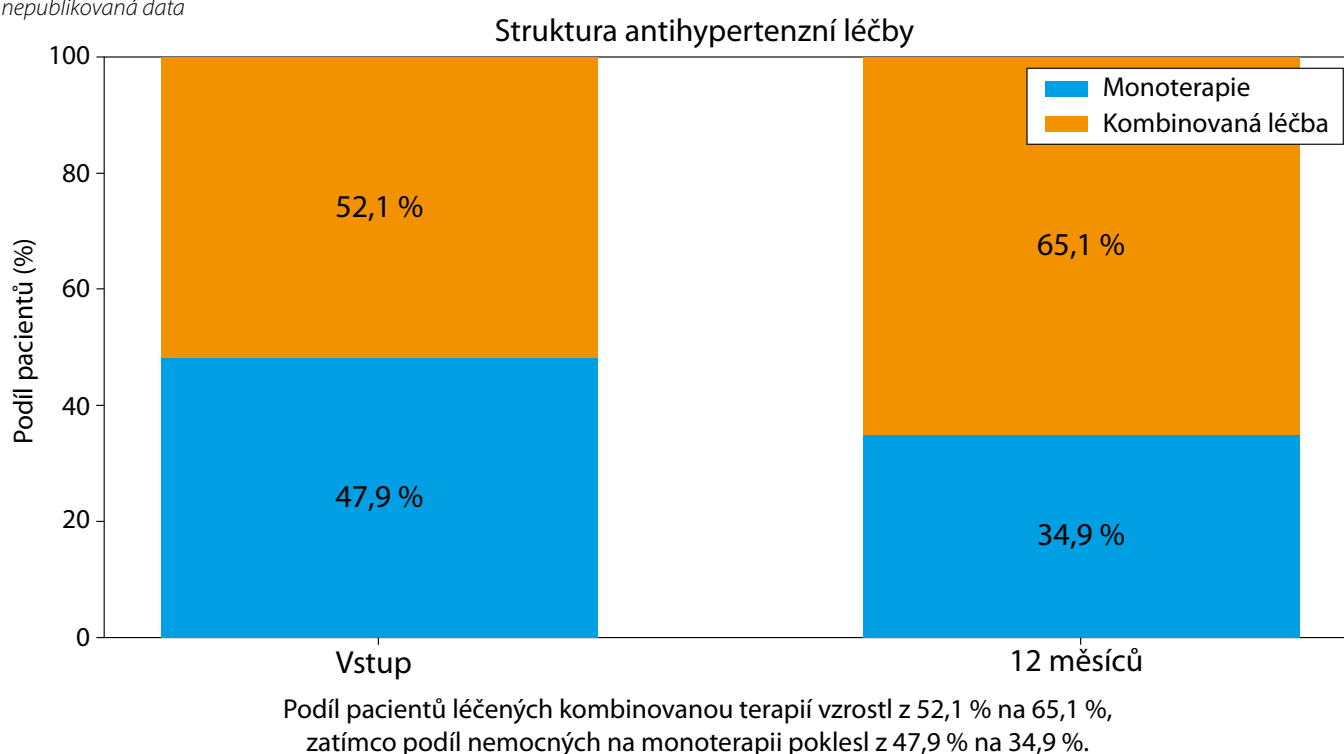
Hypertenze je heterogenní syndrom, nikoli porucha jedné regulační osy. U části pacientů dominuje aktivace renin-angiotenzin-aldosteronového systému, u jiných objemová složka, zvýšená cévní rezistence, sympatická aktivace, obezita, inzulinová rezistence, zvýšená tepenná tuhost nebo jejich kombinace. Dvojkombinace zvyšuje pravděpodobnost ovlivnění více relevantních mechanismů a současně umožňuje použít nižší dávky jednotlivých složek, a tím omezit dávkově závislé nežádoucí účinky (5, 7). Např. v kombinaci perindopril a indapamid kombinace vykazuje výbornou toleranci, neboť ACE inhibitor díky venodilatačnímu účinku zmírňuje riziko vzniku periferních edémů indukovaných dihydropyridiny.

Metaanalýza 42 randomizovaných studií zahrnující 10 968 účastníků ukázala, že přidání druhého léku z jiné třídy snižuje TK přibližně pětikrát více než zdvojnásobení dávky jednoho léku (8). Pokud pacient nedosahuje cíle na nízké nebo střední dávce monoterapie, další zvyšování dávky stejné látky proto obvykle přinese menší dodatečný účinek než racionální kombinace dvou tříd.

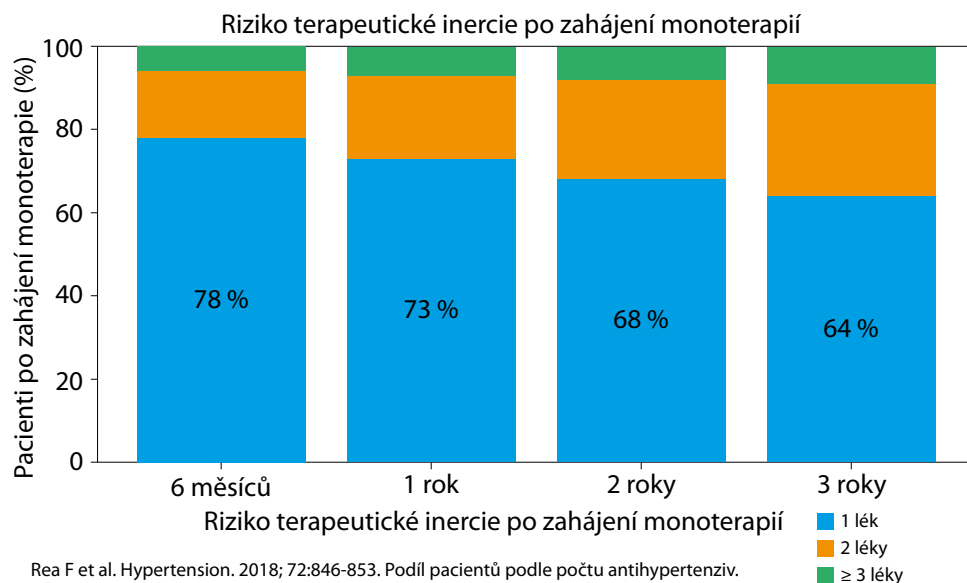
## Struktura léčby může být důležitější než její intenzita

V běžné klinické praxi bývá nedosažení cílového krevního tlaku často řešeno prostým navyšováním dávek antihypertenziv. Stejně důležitá však může být struktura léčby, preference dlouhodobě působících molekul, použití SPC, systematická titrace a kontrola adherence. V pilotním českém programu „Nebuď pod tlakem“, zaměřeném na pacienty s nekomplikovanou arteriální hypertenzí, vzrostl během 12 měsíců podíl

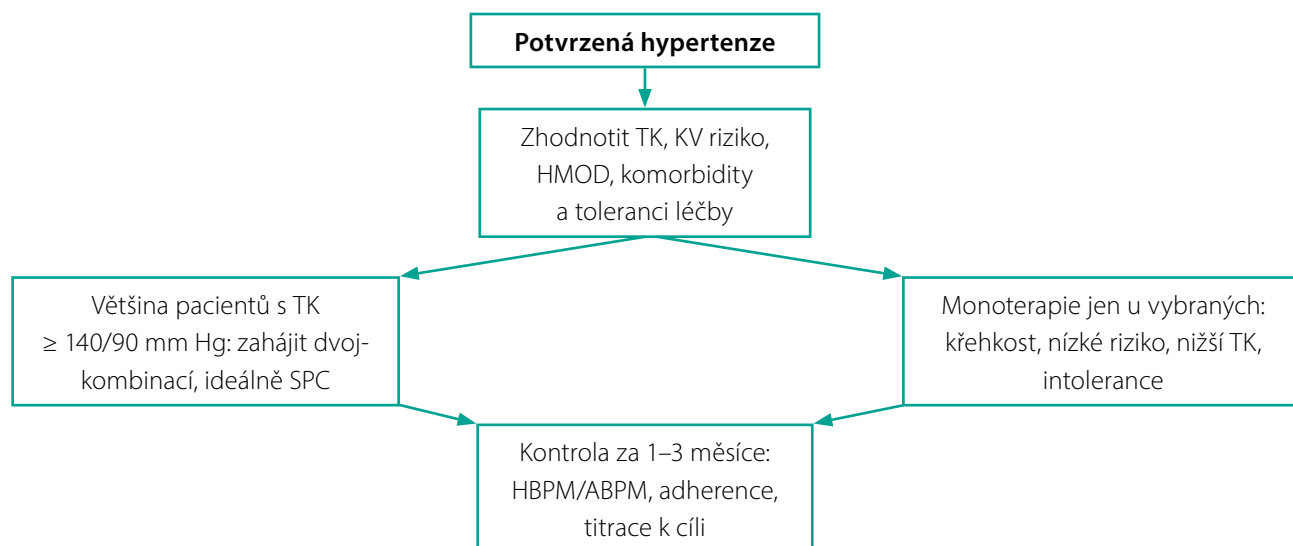
**Obr. 1.** Změna struktury antihypertenzní léčby během 12měsíčního sledování v programu „Nebuď pod tlakem“. Podíl pacientů léčených kombinovanou antihypertenzní terapií vzrostl z 52,1 % na 65,1 %, zatímco podíl nemocných na monoterapii poklesl z 47,9 % na 34,9 %. Výsledky ilustrují posun ve struktuře léčby směrem ke kombinované terapii v rámci komplexního programu péče o pacienty s nekomplikovanou arteriální hypertenzí. Vlastní dosud nepublikovaná data



Randomizovaná studie u hypertenze 2. stupně: valsartan/HCTZ vs valsartan; dosažení cíle 44,5 % vs 29,1 %,  $p < 0,001$  (8).

**Obr. 2.** *Terapeutická inercie po zahájení antihypertenzní léčby monoterapií*

Podíl pacientů užívajících 1, 2 nebo ≥ 3 antihypertenziva po zahájení léčby jedním lékem v lombardské databázové analýze (10).

**Obr. 3.** *Praktický algoritmus zahájení léčby arteriální hypertenze*

Autorské schéma podle doporučení ESC 2024, ESH 2023 a AHA/ACC 2025 (3–5).

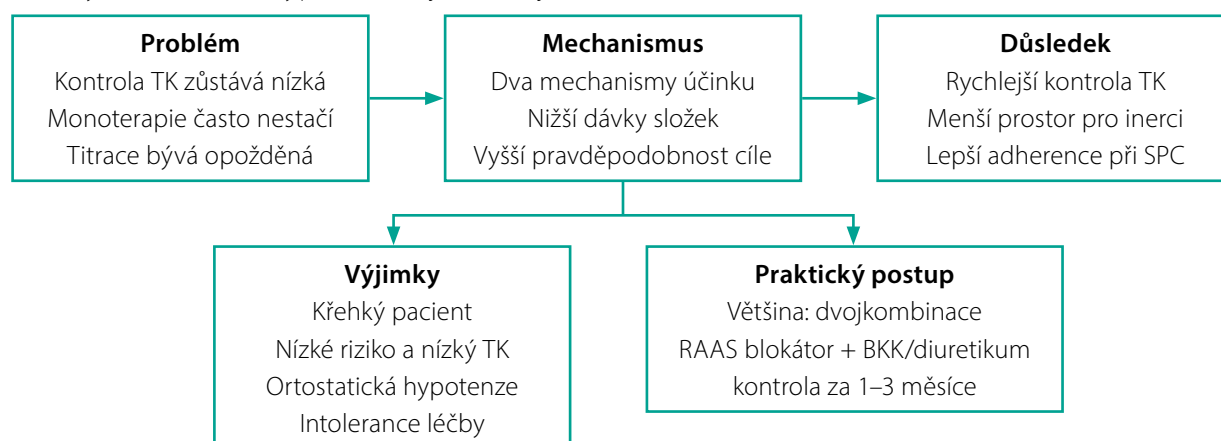
pacientů léčených kombinovanou terapií z 52,1 % na 65,1 %, zatímco podíl pacientů na monoterapii poklesl z 47,9 % na 34,9 % (Obr. 1). Posun ve struktuře léčby byl provázen zlepšením kontroly TK bez statisticky významného zvýšení sumy dávkových poměrů antihypertenziv. Jde o vlastní dosud nepublikovaná data z nerandomizovaného, selektovaného souboru pacientů bez významných komorbidit; ilustrují proto proveditelnost tohoto postupu, nikoli jeho kauzální účinek.

### Čas do dosažení cíle je klinicky významný

U hypertenze není důležité pouze konečné dosažení cílového TK, ale také doba, po kterou pacient zůstává nad cílovou hodnotou. Odkládaná intenzifikace prodlužuje expozici zvýšenému TK a může být prognosticky významná. Randomizovaná i observační data ukazují, že zahájení kombinací vede k rychlejší kontrole TK než postupná titrace monoterapie (7, 9, 10).

Ve studii PATHWAY-1 bylo 605 dosud neléčených pacientů s TK ≥ 150/95 mm Hg randomizováno k úvodní kombinaci losartanu s hydrochlorothiazidem nebo k sekvenční monoterapii. Domácí systolický TK klesal při úvodní monoterapii během prvních 32 týdnů v průměru o 4,9 mm Hg méně než při úvodní kombinaci. Na konci 32. týdne se rozdíl mezi strategiemi vyrovnal, avšak pacienti zahájení monoterapií zůstávali v časně fázi léčby déle vystaveni vyšším hodnotám TK. Výskyt vysazení pro nežádoucí účinky se mezi strategiemi nelišil (9). Studie zároveň ukázala, že odpověď na jednotlivé monoterapie se lišila podle tercilů reninu, zatímco kombinace poskytovala rovnoměrnější účinek, který byl dokonce silnější než při terapii cílené podle hladiny reninu (9).

Podobný obraz přinesla rozsáhlá analýza běžné péče v prvním roce léčby. Ve srovnání s úvodní monoterapií byla pravděpodobnost dosažení kontroly TK vyšší při zahájení SPC (HR 1,53; 95% CI 1,47–1,58)

**Obr. 4.** Grafický souhrn. Proč u většiny pacientů zahájit léčbu dvojkombinací

Zdroje: ESC 2024, ESH 2023, AHA/ACC 2025; Wald 2009; Everett 2008; Rea 2018; MacDonald/PATHWAY-1 2017.

Schéma shrnuje hlavní argumenty pro iniciační kombinovanou léčbu a situace, kdy zůstává vhodná monoterapie.

i při volné kombinaci (HR 1,34; 95% CI 1,31–1,37) (10). Tato data podporují praktický význam časné kombinace, aniž by nahrazovala nutnost individualizace léčby.

Hlavní přínos časné kombinace tedy nespočívá pouze ve větším poklesu TK, ale také ve zkrácení období, během něhož pacient zůstává mimo cílové rozmezí.

## Riziko zahájení monoterapií: terapeutická inercie

Největším praktickým rizikem monoterapie není samotná první tableta, ale skutečnost, že se z dočasného kroku stane dlouhodobý stav. Analýza administrativních dat z Lombardie zahrnuje 125 635 pacientů zahajujících antihypertenzní léčbu; z nich 100 982 zahájilo léčbu jedním lékem. Mezi pacienty zahájenými monoterapií zůstávalo po 6 měsících na jednom antihypertenzivu 78 %, po 1 roce 73 %, po 2 letech 68 % a po 3 letech 64 %; kombinovanou léčbu užívalo po 3 letech pouze 36 % (11).

Tato čísla neříkají, že všichni pacienti setrvávající na monoterapii byli nekontrolovaní. Ukazují však klinicky podstatný mechanismus: pokud léčbu zahájíme jedním lékem, pravděpodobnost pozdější intenzifikace je v reálné praxi nízká. Monoterapie tak může podporovat terapeutickou inerci, zvláště pokud kontrola TK není vázána na standardizované domácí měření, jasný časový plán titrace a aktivní kontrolu adherence (11).

## Adherence a výhoda jedné tablety

Kombinovaná léčba má být, pokud je to možné, podána jako SPC. Důvodem není pouze pohodlí pacienta, ale měřitelný dopad na adherence. Metaanalýza fixních kombinací antihypertenziv prokázala lepší adherence ve srovnání s volnou kombinací léčiv a současně neukázala zhoršení bezpečnosti (12). Systematický přehled a metaanalýza zaměřené na SPC oproti volným ekvivalentním kombinacím potvrdily lepší adherence a perzistenci při léčbě jednou tabletou (13).

SPC má i organizační výhodu: zjednodušuje preskripci, snižuje počet rozhodnutí při další kontrole a usnadňuje vysvětlení léčby pacientovi. Výběr kombinace má vycházet z komorbidit, věku, renálních funkcí, tolerance, rizika elektrolytových poruch a očekávané 24hodinové účinnosti. Základními složkami jsou inhibitor ACE nebo ARB v kombinaci

s dihydropyridinovým blokátorem kalciových kanálů nebo thiazidovým či thiazidům podobným diuretikem. Betablokátor je vhodný při specifické klinické indikaci (4–6).

## Bezpečnost zahájení kombinací a obava z hypotenze

Častou námitkou proti úvodní dvojkombinaci je obava z hypotenze. Největší pozornost zasluhují starší pacienti, zejména při křehkosti, ortostatických obtížích, autonomní dysfunkci, dehydrataci nebo současném užívání dalších léků s hypotenzním účinkem. Obava se však objevuje i u mladších osob s TK okolo 140–150 mm Hg. Je třeba rozlišit nízkodávkovanou racionální kombinaci od zahájení vysokými dávkami. Nižší dávky dvou komplexnějších léčiv obvykle přinášejí větší pokles TK než maximální dávka jedné látky a současně méně dávkově závislých nežádoucích účinků (8).

Absolutní pokles TK navíc závisí na výchozí hodnotě: při vyšším vstupním TK bývá větší, zatímco u mírnější hypertenze je obvykle menší. V prospektivní observační studii s fixní kombinací perindoprilu a amlodipinu činil průměrný pokles TK u hypertenze 1., 2. a 3. stupně přibližně 19/9, 32/14 a 48/22 mm Hg; nežádoucí reakce byly hlášeny u 0,7 % pacientů a nevedly k přerušení léčby (14). Jde o příklad jedné konkrétní kombinace z observační praxe, nikoli o přímé srovnání všech doporučených strategií. U velmi starých nebo křehkých pacientů, při symptomatické ortostatické hypotenzi, autonomní dysfunkci, významné stenóze aortální chlopně nebo po akutním onemocnění je vhodná opatrnější titrace. Měření TK po postavení je doporučeno zejména u starších a křehkých osob, u pacientů se symptomy a při podezření na autonomní dysfunkci (4–6).

## Praktické implikace

Po potvrzení diagnózy, přednostně také mimoordinančním měřením – domácím měřením krevního tlaku (HBPM) nebo 24hodinovým ambulantním monitorováním (ABPM) – je vhodné určit celkové kardiovaskulární riziko, přítomnost hypertenze mediovaneho orgánového poškození a komorbidit. U většiny pacientů s potvrzeným TK  $\geq 140/90$  mm Hg má být výchozím krokem nízkodávkovaná dvojkombinace, nejlépe jako SPC. Kontrola účinnosti, tolerance a adherence má

následovat v řádu týdnů, nejpozději za 1–3 měsíce, nikoli až při další roční preventivní prohlídce (4–6).

Základem zahájení léčby má být blokátor systému renin-angiotenzin (inhibitor ACE nebo ARB) v kombinaci s dihydropyridinovým blokátorem kalciových kanálů nebo thiazidovým či thiazidům podobným diuretikem. Tento patofyziologicky nejuniverzálnější start pro širokou populaci hypertenzí zajišťuje robustní antihypertenzní účinnost podloženou daty o redukcí mortality. Volba konkrétního přípravku a druhé složky se řídí komorbiditami, renálními funkcemi, tolerancí, rizikem elektrolytových poruch a očekávanou 24hodinovou účinností; inhibitor ACE a ARB se současně nepodávají (4–6).

Pro některé konkrétní léčebné režimy jsou k dispozici rozsáhlá klinická data. Ve studii ASCOT-BPLA byl režim založený na amlodipinu s přidáním perindoprilu podle potřeby ve srovnání s režimem atenolol/bendroflumethiazid spojen s nižším výskytem řady kardiovaskulárních příhod a nižší celkovou mortalitou (15). Ve studii ADVANCE vedlo přidání fixní kombinace perindopril/indapamid ke standardní léčbě pacientů s hypertenzí a diabetem 2. typu ke snížení celkové i kardiovaskulární mortality (16). Studie PATHWAY-1 následně potvrdila, že iniciační léčba kombinací losartan/hydrochlorothiazid umožňuje rychlejší dosažení kontroly krevního tlaku oproti sekvenční monoterapii bez zhoršení tolerance léčby (9). Dostupná data podporují časné použití kombinované léčby napříč třídami antihypertenziv. Zatímco studie PATHWAY-1 dokumentovala přínos iniciační kombinace především z hlediska rychlosti a účinnosti kontroly krevního tlaku, studie ASCOT-BPLA a ADVANCE poskytly důkazy o příznivém ovlivnění kardiovaskulárních příhod a mortality při režimech založených na perindoprilu (15, 16).

Pokud dvojkombinace nevede k dosažení cíle, dalším krokem je zpravidla kombinace blokátoru renin-angiotenzinového systému, di-

hydropyridinového blokátoru kalciových kanálů a thiazidového nebo thiazidům podobného diuretika, opět přednostně v jedné tabletě. Před intenzifikací je třeba ověřit způsob měření TK, adherenci, dávkování, příjem soli, možné presorické látky a sekundární příčiny hypertenze (4–6).

Včasná intenzifikace je součástí stejné strategie jako iniciační dvojkombinace: cílem je zabránit tomu, aby pacient zůstal měsíce na režimu, který zjevně nevede k cílovému TK.

Monoterapie zůstává rozumnou volbou tam, kde je riziko nadměrného poklesu TK vyšší než riziko krátkodobého setrvání nad cílem. I v těchto situacích je vhodné již při zahájení stanovit termín kontroly a podmínky případné intenzifikace. Jinak hrozí, že se z opatrného zahájení stane chronická nedostatečná léčba (4–6, 11).

## Závěr

Zahájení antihypertenzní léčby kombinací není pouze otázkou větší účinnosti. Tato strategie odpovídá multifaktoriální patofyziologii hypertenze, zvyšuje pravděpodobnost časného dosažení cíle, omezuje prostor pro terapeutickou inercií a při použití SPC podporuje adherenci. Doporučení ESC 2024 a ESH 2023 preferují u většiny pacientů s potvrzenou hypertenzí úvodní nízkodávkovanou dvojkombinaci; AHA/ACC 2025 tento postup doporučují u hypertenze 2. stupně. Základní variantou je blokátor systému renin-angiotenzin (inhibitor ACE nebo ARB) v kombinaci s blokátorem kalciových kanálů nebo thiazidovým či thiazidům podobným diuretikem. Monoterapie má zůstat vyhrazena situacím, v nichž je opatrnější titrace klinicky odůvodněná. Důsledné využívání SPC, včasná kontrola účinku a předem stanovený plán intenzifikace vytvářejí předpoklady pro lepší dlouhodobou kontrolu TK a snížení kardiovaskulárního rizika.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autor deklaruje spolupráci se společností Servier formou přednáškové, publikační a konzultační činnosti. **Financování:** Podpořeno MZ-ČR - RVO (FNOI, 00098892). **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-980.
2. Cífková R, Bruthans J, Wohlfahrt P, et al. 30-year trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population, Czech MONICA and Czech post-MONICA, 1985-2016/17. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232845. Available from: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232845>>.
3. Taniwall A, Lustigova M, Broz J, et al. Arterial hypertension in the Czech Republic: prevalence, awareness, and control among adults aged 25-64 in 2019: a cross-sectional study. *Eur Heart J*. 2023;44(Suppl 2):ehad655.2319.
4. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912-4018.
5. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. Available from: <<https://doi.org/10.1097/HJH.00000000000003480>>.
6. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2025;82(10):e212-e316. doi:10.1161/HYP.0000000000000249.
7. Mancia G, Rea F, Corrao G, et al. Two-drug combinations as first-step antihypertensive treatment. *Circ Res*. 2019;124(7):1113-1123.
8. 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 Med*. 2009;122(3):290-300.
9. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, et al. Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomi-

- zed controlled trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e006986. Available from: <<https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006986>>.
10. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59(6):1124-1131.
11. Rea F, Corrao G, Merlino L, et al. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. *Hypertension*. 2018;72(4):846-853.
12. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399-407.
13. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, et al. Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2021;77(3):692-705.
14. Liakos CI, Papadopoulos DP, Kotsis VT. Adherence to treatment, safety, tolerance, and effectiveness of perindopril/amlodipine fixed-dose combination in Greek patients with hypertension and stable coronary artery disease: a Pan-Hellenic prospective observational study of daily clinical practice. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(5):391-398. Available from: <<https://doi.org/10.1007/s40256-017-0232-5>>.
15. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. 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. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906. Available from: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1)>.
16. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (ADVANCE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829-840. Available from: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61303-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61303-8)>.