



Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007

Doporučení České společnosti pro hypertenzi

Doporučené postupy vycházejí ze soudobých poznatků lékařské vědy a považují se za postupy lege artis. Jedná se však o doporučení, nikoliv předpisy, proto je nutný individuální přístup u každého nemocného. Ošetřující lékař může použít jiný postup, musí však v dokumentaci řádně zdůvodnit, proč se od doporučeného postupu odchýlil.

Jiří Widimský jr.⁽¹⁾, Renata Cífková⁽²⁾, Jindřich Špinar⁽³⁾, Jan Filipovský⁽⁴⁾, Milan Grundmann⁽⁵⁾,
Karel Horký⁽⁶⁾, Aleš Linhart⁽⁶⁾, Václav Monhart⁽⁷⁾, Hana Rosolová⁽⁴⁾, Miroslav Souček⁽⁸⁾,
Jiří Vítovec⁽⁹⁾, Jiří Widimský sr.⁽¹⁰⁾ za Českou společnost pro hypertenzi

⁽¹⁾Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice
a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha,

⁽²⁾Pracoviště preventivní kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha,

⁽³⁾Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno,

⁽⁴⁾II. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň,

⁽⁵⁾Ústav klinické farmakologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava,

⁽⁶⁾II. interní klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice
a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha,

⁽⁷⁾Interní klinika 1. lékařské fakulty a Ústřední vojenská nemocnice, Praha,

⁽⁸⁾II. interní klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno,

⁽⁹⁾I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

⁽¹⁰⁾Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Od roku 2003/2004, kdy Evropská/Česká společnost pro hypertenzi vydala zatím svá poslední Doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze,^(1,2) se nashromáždilo značné množství nových vědeckých poznatků v oblasti hypertenze. Byla publikována řada významných mortalitních studií (např. VALUE, ASCOT, ADVANCE), která vedla ke změně názorů na některé aspekty léčby arteriální hypertenze.^(3–5) Většina doporučení v tomto materiálu vychází z dostupných důkazů obsažených především v Doporučeních Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze – 2007^(6,7) s přihlédnutím k Evropským doporučením pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi.⁽⁸⁾

Lékaře s hlubším zájmem o hypertenzi odkazujeme na velmi rozsáhlá Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze.⁽⁶⁾ Připravuje se také kapesní verze Doporučení České společnosti pro hypertenzi.

Adresa: prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc., III. interní klinika, Centrum pro hypertenzi, U nemocnice 1, 128 08 Praha 2, Česká republika, e-mail: jwidi@lf1.cuni.cz

I. DEFINICE HYPERTENZE, JEJÍ PREVALENCE A KLASIFIKACE

Arteriální hypertenze svou vysokou prevalencí v dospělé populaci v průmyslově vyspělých zemích (20–50 %) představuje závažný zdravotní problém. Spolu s kouřením, diabetem, dyslipidemií a obezitou (zejména abdominální), je i jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů cévních mozkových příhod (CMP), ischemické choroby srdeční (ICHS) a ischemické choroby tepen dolních končetin (ICHDK). Metaanalýzy populačních studií ukázaly jednoznačnou závislost cerebrovaskulární a kardiovaskulární morbidity a mortality na výši krevního tlaku (TK).

Za arteriální hypertenzi označujeme opakované zvýšení TK $\geq 140/90$ mm Hg naměřené minimálně při dvou různých návštěvách. Vedle této systolicko-diastolické hypertenze je nutno diagnostickou a léčebnou pozornost věnovat i tzv. izolované systolické hypertenzi, definované jako systolický TK ≥ 140 mm Hg a současně diastolický TK < 90 mm Hg. Definice a klasifikace jednotlivých kategorií krevního tlaku je uvedena v tabulce I.

I v rozmezí normotenze jsou hodnoty TK dále stratifikovány na optimální, normální a vysoký normální krevní tlak (tabulka I).

Podle výše TK (tabulka I) při prvním měření (bez medikace) rozlišujeme hypertenzi 1. stupně (mírnou) s hodnotami TK 140–159/90–99 mm Hg, hypertenzi 2. stupně (středně závažnou) s TK 160–179/100–109 mm Hg a hypertenzi 3. stupně (závažnou) s hodnotami TK $\geq 180/110$ mm Hg. Za rezistentní označujeme typ hypertenze, kde se ani při vhodně volené kombinaci minimálně tří antihypertenziv obsahující diuretikum, nepodaří snížit TK pod 140/90 mm Hg.

Technika měření TK je nutno věnovat velkou pozornost. Měření se provádí v ordinaci u sedícího pacien-

ta musí být pravidelně kontrolována (porovnáním měřených hodnot zjištěných rtuťovým tonometrem). Validizaci jednotlivých tonometrů pro domácí měření lze zjistit na www.dableducational.org. Digitální přístroje s manžetou přikládanou na prsty nebo zápěstí nejsou z důvodu značné nepřesnosti doporučovány.

Ambulantní monitorování krevního tlaku (AMTK) po dobu 24 nebo 48 hodin je vhodné provádět v následujících situacích: zvýšená variabilita TK, diskrepance mezi TK v domácích podmínkách a ve zdravotnic-

Tabulka I
Definice a klasifikace jednotlivých kategorií krevního tlaku (v mm Hg)

Kategorie	Systolický tlak	Diastolický tlak
Optimální	< 120	< 80
Normální	120–129	80–84
Vysoký normální	130–139	85–89
Hypertenze 1. stupně (mírná)	140–159	90–99
Hypertenze 2. stupně (středně závažná)	160–179	100–109
Hypertenze 3. stupně (závažná)	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90

Pokud hodnoty systolického a diastolického tlaku téhož pacienta spadají do různých kategorií, je třeba při klasifikaci hypertenze zařadit pacienta do vyšší kategorie. Rovněž u systolické hypertenze lze stanovit různé stupně (1, 2 a 3), a to podle hodnot systolického tlaku ve výše uvedených stupních za předpokladu, že diastolický tlak je vždy nižší než 90 mm Hg.

ta po 10minutovém uklidnění na paži (při první návštěvě pacienta na obou pažích) s volně podloženým předloktím ve výši srdce. Jako zlatý standard se užívá stále konvenční rtuťový tonometr s průměrně širokou a dlouhou manžetou (při obvodu paže do 33 cm obvyklá manžeta šíře 12 cm, u paže s obvodem 33–41 cm manžeta šíře 15 cm a u paže nad 41 cm manžeta šíře 18 cm). Krevní tlak měříme s přesností na 2 mm Hg. Diastolický krevní tlak odečítáme u dospělých, těhotných žen i u dětí při vymizení ozev (V. fáze Korotkovových fenoménů). U některých dětí, pacientů s vysokým minutovým objemem srdečním nebo s periferní vazodilatací jsou Korotkovovy fenomény někdy slyšitelné až k 0 mm Hg (tzv. fenomén nekonečného tónu). Za těchto situací odečítáme diastolický TK jako IV. fázi Korotkovových fenoménů (náhlé zeslabení ozev). U hypertoniků a starších osob může být přítomna auskultační mezera neboli tzv. auskultační gap.

Měření provádíme 3× a řídíme se průměrem z 2. a 3. měření. Při kontrolních vyšetřeních měříme TK vždy na stejné paži, na které byl při vstupním vyšetření naměřen vyšší TK.

Měření TK vestoje je důležité u starších nemocných a diabetiků s hypertenzí pro častější možnost ortostatické hypotenze. Měření vestoje provádíme po jedné, resp. 5 minutách vzpřímené polohy, manžeta s tonometrem by měla být rovněž v úrovni srdce a paže podepřena jako při měření vsedě. U mírné hypertenze opakujeme měření v rozmezí 1–3 měsíců, při závažné hypertenzi v kratším odstupu.

Měření TK pomocí aneroidního manometru je méně přesné a vyžaduje opakovanou kalibraci přístroje ve srovnání s rtuťovým manometrem. Lze také užít poloautomatické přístroje s manžetou na paži (auskultační nebo oscilometrické), které byly validizovány podle standardních protokolů a jejich přes-

kém zařízení (fenomén bílého pláště a maskovaná hypertenze – vyšší TK v domácích podmínkách a normální hodnoty TK u lékaře), rezistence hypertenze k léčbě, podezření na epizody hypotenze (zejména u starších a diabetiků), zvýšení TK v těhotenství a podezření na eklampsii.

Nejčastěji se jako normální TK při AMTK udává 24hodinový průměr $\leq 130/80$ mm Hg, denní průměr $\leq 135/85$ mm Hg a noční průměrný TK $\leq 120/70$ mm Hg.

Vedle měření TK v ordinaci (příležitostný, kazuální) je pro zlepšení adherence a pro podrobnější informaci o TK (zejména na začátku a na konci dávkovacího období) a úspěšnosti léčby doporučováno měření TK v domácích podmínkách. Hodnoty TK v domácích podmínkách $\geq 135/85$ mm Hg jsou považovány za zvýšené.

Hodnoty krevního tlaku používané k definici hypertenze při různých typech měření, jsou uvedeny v tabulce II.

Prevalence hypertenze v ČR v dospělé populaci ve věku 25–64 let se pohybuje kolem 35 % se zřetelným nárůstem prevalence ve vyšších věkových skupinách.⁽²⁾ Tyto údaje vycházejí ze screeningového

Tabulka II
Hodnoty krevního tlaku (v mm Hg) užívané k definici hypertenze při různých typech měření

	Systolický tlak	Diastolický tlak
Měření TK v ordinaci	≥ 140	≥ 90
24hodinové monitorování	≥ 130	≥ 80
průměr v denní době	≥ 135	≥ 85
průměr v noční době	≥ 120	≥ 70
Měření TK v domácích podmínkách	≥ 135	≥ 85

vyšetření náhodně vybraného reprezentativního vzorku populace (průměr ze 2. a 3. měření při jedné návštěvě, definice hypertenze TK $\geq 140/90$ mm Hg nebo užívání antihypertenziv) v roce 2000–2001.

Etiopatogenetická klasifikace rozlišuje primární (esenciální) hypertenzi, kde známe řadu patogenetických mechanismů, ale neznáme vlastní vyvolávající příčinu, dále sekundární hypertenzi, kde je zvýšení TK důsledkem jiného přesně definovaného patologického stavu (renální, endokrinní hypertenze atd.). Diagnózu esenciální hypertenze (EH) stanovíme vyloučením příčiny sekundární hypertenze. EH představuje asi 90 % hypertenzní populace, kdežto sekundární hypertenze tvoří přibližně 10 %. Výskyt sekundární hypertenze je podstatně vyšší u závažné hypertenze. Odlišení sekundární formy od EH je důležité pro možnosti specifické léčby, která může vést u potenciálně odstranitelných příčin (primární hyperaldosteronismus, renovaskulární hypertenze, feochromocytom, koarktace aorty aj.) v časných stádiích k vymizení hypertenze. Na možnost sekundární hypertenze pomýšlíme také u náhlého zhoršení nebo náhlého začátku závažné hypertenze, u rezistence na léčbu nebo při přítomnosti klinických a laboratorních známek naznačujících možnost sekundární příčiny hypertenze.

Předchozí třídění podle vývojových stadií (evropská doporučení tuto klasifikaci neuvádějí) bylo ponecháno jako určité, avšak ne zcela přesné vodítko pro indikace lázeňské léčby a pro revizní lékaře. Česká společnost pro hypertenzi je si však vědoma nedostatku a slabin této dnes již zastaralé klasifikace. Podle tohoto třídění dělíme hypertenzi do *stadia I* (prosté zvýšení TK bez orgánových změn); *stadium II*, kde vedle vyššího TK jsou již přítomny známky subklinické-

ho orgánového poškození (například hypertrofie levé komory srdeční na EKG či echokardiogramu, mikroalbuminurie, mírné zvýšení kreatininu v séru, kalcifikace aorty nebo jiných tepen, změny na karotických či femorálních tepnách při ultrazvukovém vyšetření), avšak bez výraznější poruchy jejich funkce (odpovídá definici subklinického orgánového poškození v *tabulce III*). *Stadium III* pak představuje hypertenzi s těžšími orgánovými změnami (odpovídá manifestním kardiovaskulárním nebo renálním onemocněním, například jednostranné srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, renální insuficience a selhání, cévní mozkové příhody atd.), *tabulka III*.

Prognóza arteriální hypertenze závisí od výše TK, přítomnosti dalších rizikových faktorů (celkové kardiovaskulární riziku), poškození cílových orgánů a přítomnosti přidružených onemocnění (*tabulka III*). Pro prognózu onemocnění není rozhodující výchozí TK před léčbou, ale výše TK dosažená při léčbě.

Stanovení celkového kardiovaskulárního rizika

Při určování celkového kardiovaskulárního rizika postupujeme podle barevných nomogramů (*obrázky 1 a 2*) vycházejících z projektu SCORE, který provádí odhad rizika fatálních kardiovaskulárních příhod v následujících 10 letech. *Za vysoké riziko je považována hodnota ≥ 5 % (tzn. pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v následujících 10 letech ≥ 5 %)*. Uvedené barevné nomogramy vycházejí z mortalitních údajů České republiky a hodnot základních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění získaných u reprezentativního vzorku české populace. *Osoby s již manifestním kardiovaskulárním onemocněním nebo renálním onemocněním (tabulka III)*

Tabulka III

Faktory ovlivňující prognózu hypertoniců

Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění použité ke stratifikaci rizika podle projektu SCORE

- Věk
- Pohlaví
- Kouření
- Hodnoty systolického TK
- Hodnoty celkového cholesterolu nebo poměr celkový cholesterol/HDL-cholesterol

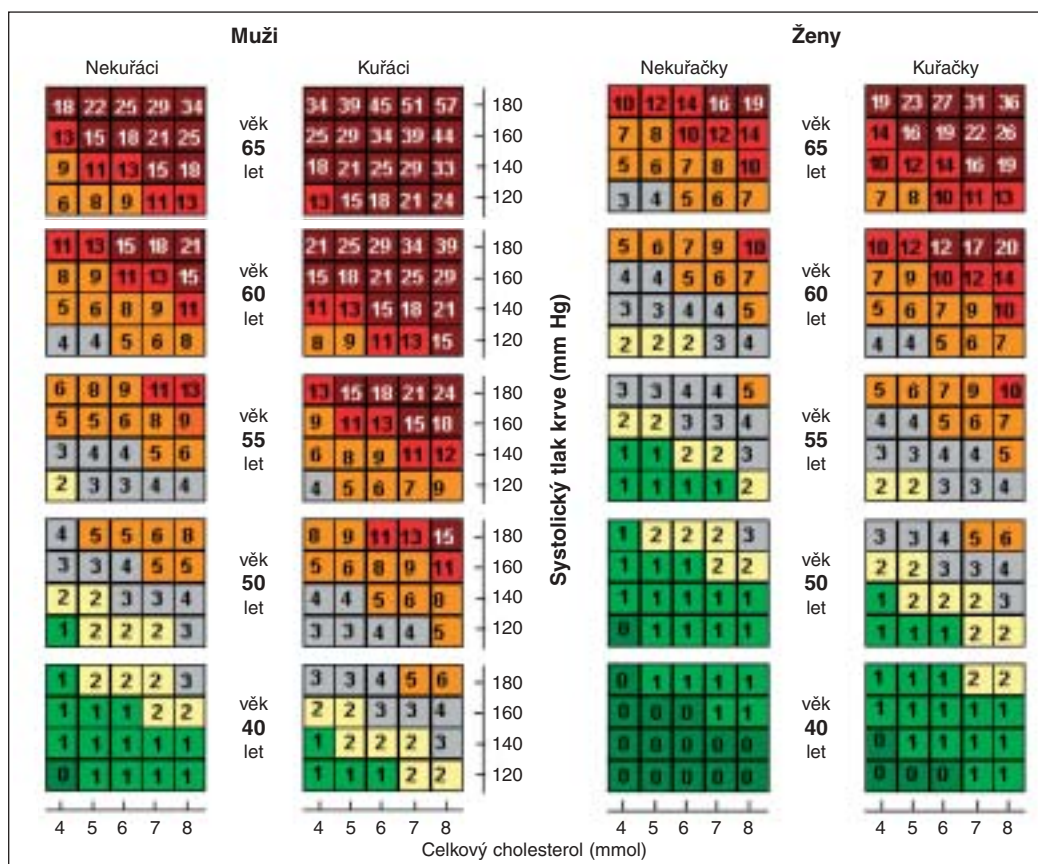
Poškození cílových orgánů/subklinické orgánové poškození

- **Hypertrofie levé komory srdeční** (EKG: kritéria podle Sokolowa-Lyonse > 38 mm; Cornella > 2440 mm x ms; echokardiogram: index hmotnosti levé komory $M \geq 125$, $\bar{Z} \geq 110$ g/m²)
- **Sonograficky prokázané ztlustění arteriální stěny** (tloušťka intimy-medie společné karotidy $\geq 0,9$ mm nebo přítomnost aterosklerotického plátu)
- **Aortální (karotidofemorální) rychlost pulsové vlny** nad 12 m/sec
- **Poměr kotníkového/brachiálního TK** pod 0,9
- **Mírný vzestup sérové koncentrace kreatininu** (M 115–133, $\bar{Z}$ 107–124 μ mol/l)
- **Nízká glomerulární filtrace** (< 60 ml/min/1,73 m², $\leq 1,3$ ml/s/1,73 m²)
- **Mikroalbuminurie** (30–300 mg/24 hod. nebo poměr albumin/kreatinin $M \geq 22$, $\bar{Z} \geq 31$ mg/g kreatinin)

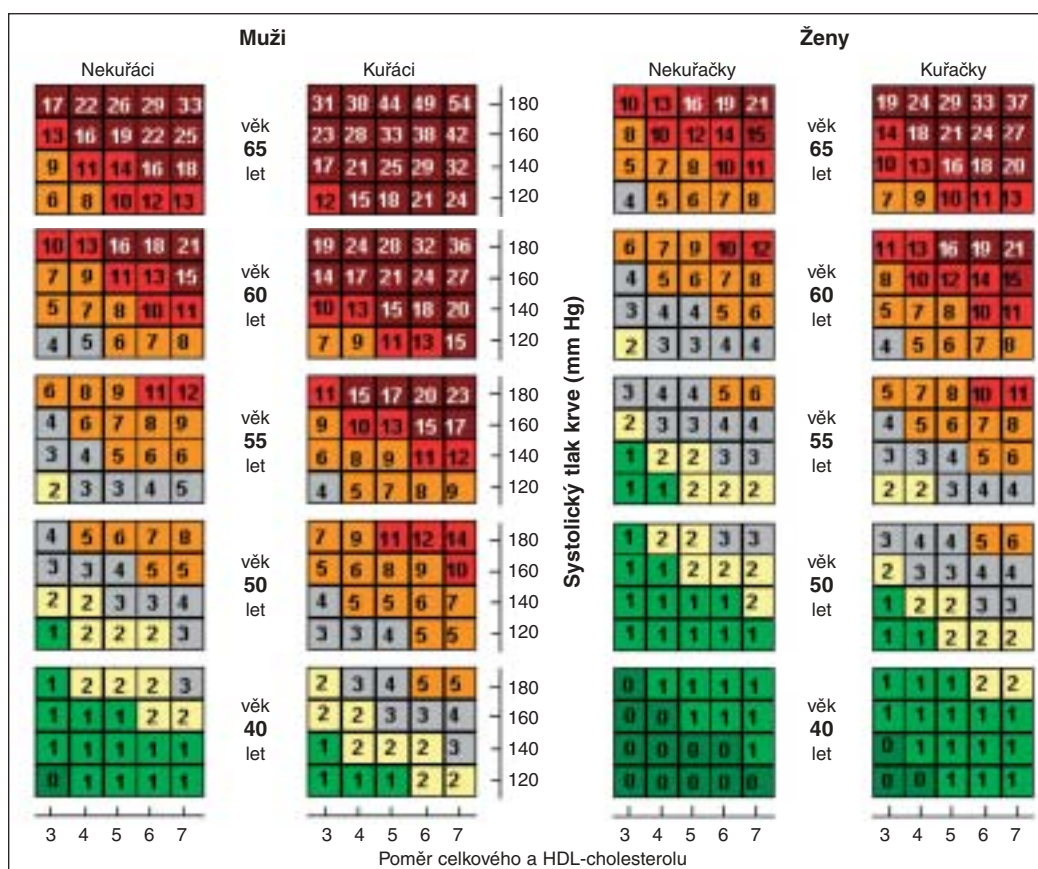
Manifestní kardiovaskulární a renální onemocnění

- **Cévní onemocnění mozku:**
ischemická cévní mozková příhoda, mozkové krvácení, tranzitorní ischemická ataka
- **Postižení srdce:**
infarkt myokardu, angina pectoris, koronární revaskularizace, chronické srdeční selhání
- **Renální postižení:**
diabetická a nediabetická nefropatie, pokles renálních funkcí (sérový kreatinin $M > 133$, $\bar{Z} > 124$ μ mol/l; proteinurie, > 300 mg/24 hod.)
- **Postižení periferních tepen**
- **Pokročilá retinopatie:**
hemoragie nebo exsudáty, edém papily

M – muži, $\bar{Z}$ – ženy



Obr. 1 Desetileté riziko KV onemocnění v české populaci, tabulka je založena na koncentraci celkového cholesterolu



Obr. 2 Desetileté riziko KV onemocnění v české populaci, tabulka je založena na poměru celkového a HDL-cholesterolu

Obr. 1 a 2
Hodnoty absolutního rizika KVO jsou vyšší než hodnoty odečtené z tabulky SCORE:

- u osob, které se věkem přibližují vyšší věkové kategorii,
- u symptomatických osob s preklinickými známkami aterosklerózy (zjištěnými při sonografickém vyšetření nebo při nálezů kalcifikací při stanovení kalciového skóre pomocí CT),
- u osob s pozitivní rodinnou anamnézou KVO (do 55 let u mužů, do 65 let u žen),
- u osob s nízkou koncentrací HDL-cholesterolu (pod 1 mmol/l u mužů, pod 1,2 mmol/l u žen), zvýšenou koncentrací triglyceridů (nad 1,7 mmol/l),
- u osob s porušenou glukózovou tolerancí (glykemie nalačno pod 7,0 mmol/l, za 2 hod. při glykemické křivce za 2 hod. 7,8–11,0 mmol/l),
- u obézních nebo fyzicky inaktivních osob

Riziko



mají vysoké ($\geq 5\%$) nebo velmi vysoké ($\geq 10\%$) riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v následujících 10 letech. K asymptomatickým jedincům přistupujeme na základě odhadu celkového kardiovaskulárního rizika. Odhad rizika úmrtí na kardiovaskulární onemocnění vychází z věku, pohlaví, kuřáckých zvyklostí, hodnot systolického TK a celkového cholesterolu nebo poměru celkového a HDL-cholesterolu, který má význam používat pouze u osob se sníženou koncentrací HDL-cholesterolu ($< 1,0$ mmol/l u mužů; $< 1,2$ mmol/l u žen). Diabetiky 1. typu s mikroalbuminurií a všechny diabetiky 2. typu považujeme automaticky za osoby s vysokým kardiovaskulárním rizikem ($\geq 5\%$). Ostatní situace, kdy je riziko úmrtí na kardiovaskulární příhody vyšší než hodnoty odečtené z barevných nomogramů, jsou uvedeny vedle obrázků 1 a 2.

Definice subklinického orgánového poškození a manifestního kardiovaskulárního nebo renálního onemocnění uvádí rovněž tabulka III.

II. DIAGNOSTIKA ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

Vzhledem k počtu nemocných v populaci (v České republice /ČR/ kolem 2,5 milionů hypertoniků) nelze provádět k rozlišení esenciální a sekundární hypertenze všechna známá vyšetření z literatury. Musíme vycházet ze screeningových vyšetření, která provádíme povinně u všech hypertoniků a doplňujeme je podle další diagnostické úvahy o vyšetření vhodná (tabulka IV). Nově je u všech hypertoniků doporučováno vyšetření mikroalbuminurie a výpočet glomerulární filtrace (tabulka IV).

Pravidelné kontrolní vyšetření u stabilizovaných hypertoniků stačí provádět jednou za 3 měsíce. U komplikovaných nebo nevyrovnaných stavů – na počátku léčby a při změně antihypertenziva – kontrolujeme nemocné častěji (za 4–6 týdnů). Naopak u pacientů s nízkým celkovým kardiovaskulárním rizikem, u nichž stačí ke kontrole TK monoterapie, lze stanovit interval mezi jednotlivými návštěvami

u lékaře až na 6 měsíců. Pokud se nedaří medikamentózní léčbou dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku do 6 měsíců, měl by praktický lékař zvážit odeslání nemocného k odborníkovi pro hypertenzi do specializovaného centra pro hypertenzi. Biochemická vyšetření kontrolujeme jednou ročně, podobně jako EKG, pokud nejsou klinické známky svědčící pro vznik kardiovaskulárních nebo jiných orgánových změn. Změna terapie může být důvodem pro častější kontrolní biochemická nebo EKG vyšetření. Vzhledem k výpovědní hodnotě echokardiografie pro průkaz hypertrofie levé komory srdeční by bylo vhodné provádět toto vyšetření u všech hypertoniků. Vzhledem k prevalenci hypertenze to však není v současné situaci ekonomicky únosné. Proto doporučujeme provádět echokardiografii u pacientů se závažnější hypertenzí, hypertenzí špatně reagující na léčbu, při její kombinaci s ICHS a při nejistých EKG-známkách hypertrofie levé komory. Přítomnost hypertrofie nebo dysfunkce levé komory může napomoci při rozhodování o zahájení léčby. Kontrolní echokardiografické vyšetření provádíme jednou za dva roky, při změnách klinického stavu dříve.

Tato vyšetření nám umožní zásadní diferenciálně diagnostickou orientaci o druhu a závažnosti hypertenze. Hypertonici s podezřením na sekundární hypertenzi by měli být vyšetřeni na specializovaném pracovišti s možností podrobnějších hormonálních vyšetření (například renin, aldosteron, katecholaminy) a zobrazovacích metod (např. sonografie, CT nebo MR ledvin, nadledvin, arteriografie).

III. LÉČEBNÉ POSTUPY

Příznivý vliv antihypertenzní léčby na koronární a cerebrovaskulární morbiditu a mortalitu byl prokázán jak u pokročilých forem hypertenze, tak u mírné hypertenze a od počátku devadesátých let 20. století i u hypertenze ve vyšším věku a izolované systolické hypertenze starších osob.^(6,9) V léčbě hypertenze

Tabulka IV
Vyšetření u arteriální hypertenze

Nutná u všech hypertoniků	Vhodná u některých skupin
Anamnéza včetně rodinné, gynekologické vyšetření	TK v domácím prostředí a 24hodinové monitorování TK
Fyzikální vyšetření včetně palpce a auskultace periferních tepen	Poměr TK kotník/paže
TK vsedě, ve stoje na obou horních končetinách při 1. vyšetření	Ultrazvukové vyšetření karotických tepen
Vyšetření moče a močového sedimentu	Echokardiografie
S _{Na} , S _K , S _{Kreat} , kyselina močová v séru, glykemie	Proteinurie kvantitativně v případě positivity vyšetření testovacími proužky
Vypočtená glomerulární filtrace /GF/ (podle Cockrofta-Gaulta*)	Oční pozadí u závažné hypertenze
Mikroalbuminurie (testovacími proužky)**	
Vyšetření lipidového spektra (celkový cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceridy, LDL-cholesterol)	Glykemická křivka v případě glykemie nalačno nad 5,6 mmol/l
Hemoglobin, hematokrit	Vyšetření aortální (karotidofemorální) rychlosti pulsových vln v případě dostupnosti
Ekg	

*Výpočet GF (Clearance_{kr} – podle Cockrofta-Gaulta: $CL_{kr} \text{ (ml/s)} = (140 - \text{věk}) \times \text{tělesná hmotnost} / 49 \times P_{kr}$ v $\mu\text{mol/l}$ (u žen vypočtenou hodnotu násobíme faktorem 0,85);

**V případě positivity mikroalbuminurie je nutné vyšetřit mikroalbumin v přepočtu na kreatinin v moči (mg/g_{kr})

Tabulka V
Nefarmakologická léčba hypertenze

- Zanechání kouření
- Snížení tělesné hmotnosti u osob s nadváhou a obezitou
- Dostatečná tělesná aktivita (30–45 min 3–4× týdně)
- Snížení nadměrné konzumace alkoholu (u mužů do 30 g/den, u žen do 20 g/den)
- Omezení příjmu soli do 5–6 g/den
- Zvýšení konzumace ovoce a zeleniny a snížení celkového příjmu tuků, zejména nasycených
- Omezení léků podporujících retenci sodíku a vody – nesteroidní antiflogistika, sympatomimetika, kortikoidy u citlivých žen, příp. steroidní antikoncepce

Poznámka: TK mohou zvyšovat i některé drogy (amfetamin, LSD, kokain, extáze)

využíváme jak léčby farmakologické, tak i léčby nefarmakologické. Léčbu vyžaduje i hypertenze starších osob nad 65 roků a izolovaná systolická hypertenze.⁽⁹⁾ V současné době neexistují přesvědčivé důkazy o prospěchu z farmakologické léčby hypertenze u pacientů starších než 80 let.^(6,10,11) Pokud však byla antihypertenzní léčba zahájena již dříve, léčbu po dosažení 80. roku věku u spolupracujících osob nepřerušujeme. Nefarmakologická léčba je součástí léčby všech nemocných s hypertenzí (tabulka V).

Farmakologická léčba

Algoritmus zahajování farmakologické léčby hypertenze a vysokého normálního krevního tlaku je uveden v tabulce VI. Rozhodujícími faktory jsou hodnoty systolického a diastolického krevního tlaku, celkové kardiovaskulární (KV) riziko a přítomnost nebo nepřítomnost subklinického orgánového poškození či manifestního kardiovaskulárního a/nebo renálního onemocnění.

Tabulka VI

Algoritmus zahajování farmakologické léčby u hypertenze

TK $\geq 180/110$ mm Hg opakovaně při jednom vyšetření:
léčba ihned

TK 150–179/95–109 mm Hg opakovaně:
léčbu zahájit do 1 měsíce, při subklinickém orgánovém poškození, manifestním kardiovaskulárním či renálním onemocnění, diabetes mellitus, metabolickém syndromu či SCORE ≥ 5 % ihned

TK 140–149/90–94 mm Hg opakovaně:
s farmakoterapií lze vyčkat 3 měsíce, v případě přetrvávajícího TK $\geq 140/90$ mm Hg farmakologická léčba; v případě přítomnosti subklinického orgánového poškození, manifestního kardiovaskulárního anebo renálního onemocnění, SCORE ≥ 5 %, diabetes mellitus nebo metabolického syndromu farmakologickou léčbu zahájit do jednoho měsíce

TK 130–139/85–89 mm Hg opakovaně:
zahájit léčbu do jednoho měsíce v případě přítomnosti subklinického orgánového poškození, manifestního kardiovaskulárního nebo renálního onemocnění, diabetes mellitus, metabolického syndromu a SCORE ≥ 5 %

Léčbu hypertenze lze zahájit monoterapií (obvykle v nízké dávce) nebo kombinací dvou léků v nízké dávce či fixní kombinací. Monoterapie hypertenze bývá úspěšná maximálně u 30 % nemocných. U ostatních případů dosahujeme normalizace TK kombinací dvou i více antihypertenziv.

Kombinační léčbu dvěma antihypertenzivy v nižších dávkách anebo fixní kombinací upřednostňujeme při zahajování farmakologické léčby, pokud iniciační hodnoty TK jsou ≥ 160 a/nebo ≥ 100 mm Hg a více, příp. pokud jsou cílové hodnoty TK $< 130/80$ mm Hg.

Cíle léčby hypertenze

Cíle léčby hypertenze jsou sumarizovány v tabulce VII.

Tabulka VII
Cíle léčby hypertenze

Maximální snížení dlouhodobého celkového KV rizika

Léčba

- všech reverzibilních rizikových faktorů
- přidružených onemocnění
- zvýšeného TK

Cílový TK:

- $< 140/90$ mm Hg u všech hypertoniků (nižší hodnoty TK, pokud jsou tolerovány)
- $< 130/80$ mm Hg u diabetiků, metabolického syndromu, SCORE > 5 %, renální dysfunkce, proteinurie, po infarktu myokardu, po CMP

STK < 140 mm Hg – je obtížné dosáhnout, zejména u starších osob, DTK < 70 mm Hg – je třeba léčbu individuálně upravovat

Výběr jednotlivých antihypertenziv

Při farmakoterapii hypertenze pro monoterapii i kombinační léčbu užíváme následující skupiny antihypertenziv: ACE-inhibitory (ACE-I, blokátory receptorů angiotenzinu II (blokátory AT₁), dlouhodobě působící kalciové blokátory, diuretika a betablokátory. Pro tyto skupiny antihypertenziv existuje dostatek důkazů o snížení kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortality.

Alfablokátory a centrálně působící látky používáme díky chybění důkazů o příznivém ovlivnění KV mortality převážně pro kombinační léčbu. (Léky s přímým vazodilatačním působením na stěnu cévní – přímá vazodilatancia – jsou tč. v ČR nedostupná.)

Hlavní přínos z medikamentózní léčby hypertenze plyne z vlastního snížení krevního tlaku. U některých skupin pacientů se mohou v některých účincích jednotlivé skupiny antihypertenziv lišit.

Indikace a kontraindikace hlavních skupin antihypertenziv (diuretika, betablokátory, blokátory kalciových kanálů, ACE-I, blokátory AT₁) jsou uvedeny v tabulce VIII.

Přehled indikací a kontraindikací u dalších antihypertenziv (alfablokátory, centrálně působící látky) je shrnut v tabulce IX.

Dvojkombinace antihypertenziv

Vhodné dvojkombinace základních tříd antihypertenziv (vhodných pro monoterapii i kombinační léčbu) jsou uvedeny na obrázku III. Fixní kombinace dvou antihypertenziv může mít v léčbě hypertenze určité výhody (například zlepšení compliance nemocných k léčbě).

Tabulka VIII
Indikace a kontraindikace hlavních skupin antihypertenziv

Skupina antihypertenziv	Stavy podporující jejich užití	Kontraindikace	
		Absolutní	Relativní
Diuretika (thiazidová)	Srdeční selhání, Hypertenze u starších osob, Izolovaná systolická hypertenze, Hypertenze u osob afrického původu	Dna	Těhotenství, Metabolický syndrom, Diabetes mellitus, Porucha glukózové tolerance
Diuretika (kličková)	Renální insuficience, Srdeční selhání		Těhotenství, Metabolický syndrom, Diabetes mellitus, Porucha glukózové tolerance
Diuretika (antagonisté aldosteronu)	Srdeční selhání, Pacienti po infarktu myokardu, Rezistentní hypertenze, Primární aldosteronismus	Renální selhání, Hyperkalemie	Těhotenství
Betablokátory	Angina pectoris, Stav po infarktu myokardu, Srdeční selhání* (s titrací směrem nahoru), Těhotenství, Tachyarytmie, Hyperkinetická cirkulace	Astma, A-V blok (stupeň 2 nebo 3)	Chronická obstrukční plicní nemoc, Ischemická choroba dolních končetin, Sportovci a fyzicky aktivní pacienti, bradykardie < 50/min Diabetes mellitus, Porucha glukózové tolerance, Metabolický syndrom
Blokátory kalciových kanálů (dihydro-pyridinového typu)	Hypertenze starších osob, Izolovaná systolická hypertenze, Angina pectoris, Hypertrofie LKS, Ischemická choroba dolních končetin, Aterosklerotické poškození karotid, Těhotenství		Tachyarytmie, Městnavé srdeční selhání
Blokátory kalciových kanálů (verapamil, diltiazem)	Angina pectoris, Aterosklerotické poškození karotid, Supraventrikulární tachykardie	A-V blok (stupeň 2 nebo 3), Srdeční selhání	
Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE-I)	Srdeční selhání, Systolická dysfunkce levé komory, Stav po infarktu myokardu, Hypertrofie levé komory srdeční, Diabetická i nediabetická nefropatie, Proteinurie/mikroalbuminurie, Ateroskleróza karotid, Fibrilace síní, Diabetes mellitus, Metabolický syndrom	Těhotenství, Hyperkalemie, Bilaterální stenóza renálních tepen, Angioneurotický edém	Ženy ve fertilním věku bez účinné antikoncepce
Blokátory receptorů AT₁	Diabetická nefropatie, Proteinurie/mikroalbuminurie, Hypertrofie levé komory srdeční, Srdeční selhání, Fibrilace síní, Stav po infarktu myokardu, Diabetes mellitus, Metabolický syndrom, Kašel při užívání ACE-I	Těhotenství, Hyperkalemie, Bilaterální stenóza renálních tepen	Ženy ve fertilním věku bez účinné antikoncepce

A-V blok – atrioventrikulární blok, * – metoprolol ZOK, carvedilol, bisoprolol, nebivolol

Indikace dvojkombinací antihypertenziv jsou uvedeny v tabulce X.

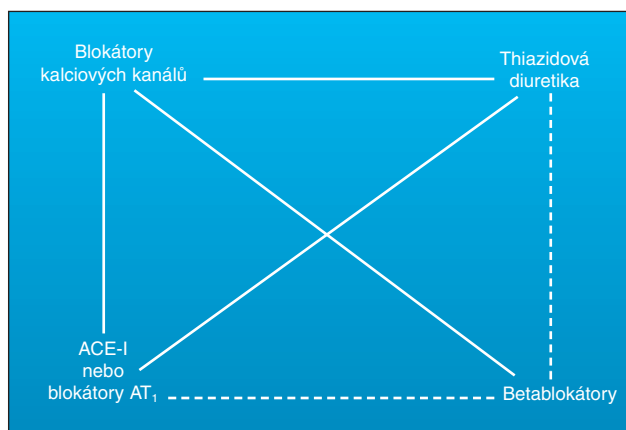
Kombinace betablokátorů a diuretik se považuje za méně vhodnou s ohledem na potenciální nežádoucí metabolické účinky.

Dvojkombinace ACE-I a blokátorů AT₁ nepatří u nekomplikované esenciální hypertenze mezi stan-

dardně doporučované. Tato dvojkombinace je vhodná jen u nemocných s renální dysfunkcí a významnou proteinurií. Dvojkombinace ACE-I (nebo blokátorů AT₁) a betablokátorů nemá významný aditivní antihypertenzní potenciál, ale tato kombinace je naopak velmi výhodná u pacientů s ICHS a se srdečním selháním.

Tabulka IX
Indikace a kontraindikace alfablokátorů a centrálně působících látek

Skupina antihypertenziv	Stavy podporující jejich užití	Kontraindikace absolutní	Kontraindikace relativní
Alfablokátory	Benigní hypertrofie prostaty, těžká hypertenze, feochromocytom	Ortostatická hypotenze těhotenství	Srdeční selhání
Centrálně působící látky	Těhotenství – metyldopa (monoterapie i kombinace) Psychická tenze, úzkost, Renální insuficience, Metabolické odchylky	Těhotenství (kromě metyldopy)	Srdeční selhání



Obr. 3 Vhodné kombinace antihypertenziv

Plnou čarou označeny doporučené kombinace, přerušovanou čarou kombinace s nižším aditivním antihypertenzním potenciálem /ACE-I či blokátory AT₁ + betablokátory (BB)/anebo s vyšším rizikem nežádoucích metabolických účinků (thiazidová diuretika + BB/), dvojkombinace ACE-I + blokátory AT₁ je vhodná u nemocných s renální dysfunkcí a významnou proteinurií, BB + verapamil/diltiazem = absolutní kontraindikace

denně nebo 25 mg každý druhý den. Thiazidová diuretika mohou mít přechodný vliv na plazmatické koncentrace lipoproteinů, který však není spojen se zvýšením kardiovaskulární mortality. U starších osob naopak diuretika snižují kardiovaskulární i celkovou mortalitu. Thiazidová diuretika mohou urychlit manifestaci diabetu, ale naproti tomu příznivě ovlivňují osteoporózu.

Novějších diuretik, jako jsou metipamid a indapamid, můžeme využít u diabetiků v menších dávkách (nejčastěji jako součást kombinace či fixní kombinace antihypertenziv) nebo u nemocných s hyperlipoproteinemií. Působí mírně vazodilatačně, mají zanedbatelný natriuretický, ale zachovaný kaliuretický účinek.

Spironolakton je indikován především u chronického srdečního selhání (NYHA III nebo IV) v kombinaci s kličkovými diuretiky (dávka 25 mg/den), u rezistentní hypertenze (v dávce 25 mg/den) a u primárního hyperaldosteronismu v denní dávce 25–75 mg.

Diuretika indikujeme v léčbě hypertenze buď jako monoterapii nebo častěji v kombinaci s jinými antihypertenzivy, jejichž účinek na snížení TK potencují.

Tabulka X
Vhodné indikace dvojkombinací/fixních kombinací

ACE-I/blokátory AT ₁ + thiazidová diuretika:	hypertenze + srdeční selhání, hypertenze + stav po CMP
ACE-I/blokátory AT ₁ + BKK:	hypertenze + ateroskleróza, hypertenze + nefropatie, metabolický syndrom, diabetes mellitus
BKK + thiazidová diuretika:	hypertenze starších osob
ACE-I + betablokátory:	hypertenze + ICHS, hypertenze + srdeční selhání*
Alfablokátory + betablokátory:	hypertenze + hypertrofie prostaty, hypertenze + zvýšená SNA, feochromocytom
ACE-I + blokátory AT ₁ :	nefropatie s výraznou proteinurií

*Metoprolol ZOK, carvedilol, bisoprolol, nebivolol
SNA – sympatická nervová aktivita

Trojkombinace antihypertenziv

U závažné hypertenze je nutné podávat nejméně trojkombinaci, mnohdy i kombinaci 4–7 antihypertenziv. Vhodné trojkombinace jsou uvedeny v tabulce XI. Součástí trojkombinací by mělo být vždy diuretikum.

Přehled nejčastěji používaných antihypertenziv

Přehled nejčastěji užívaných diuretik v léčbě hypertenze s jejich dávkami je uveden v tabulce XII. K léčbě hypertenze využíváme především thiazidová diuretika v dávkách podstatně nižších než dříve, tj. 6,25–25 mg hydrochlorothiazidu za den nebo chlortalidon 12,5 mg

Betablokátory (tabulka XIII) jsou vhodná antihypertenziva jak k monoterapii mírné až středně závažné hypertenze, tak pro kombinační léčbu závažné hypertenze. S ohledem na jejich potenciální nežádoucí metabolické účinky je však počet jejich vhodných indikací nižší oproti posledním doporučením.

Podle jejich afinity a vazby na receptory beta₁ a beta₂ je dělíme na selektivní a neselektivní (tabulka XIII). Některé betablokátory mají i částečnou beta-agonistickou aktivitu (vnitřní sympatická aktivita – ISA). Byly syntetizovány betablokátory, které mají ještě další aditivní působení – vazodilatační účinek (napří-

Tabulka XI
Vhodné trojkombinace antihypertenziv
u závažné hypertenze

ACE-I/blokátor AT ₁ + thiazidové diuretikum + blokátor kalciových kanálů (BKK)
BKK dihydropyridinového typu + betablokátor (BB) + thiazidové diuretikum
ACE-I/blokátor AT ₁ + thiazidové diuretikum + BB
Alfablokátor + BB + thiazidové diuretikum
ACE-I/blokátor AT ₁ + thiazidové diuretikum + centrálně působící látka

Poznámka: Trojkombinace by vždy měla obsahovat diuretikum

Tabulka XII
Přehled nejčastěji užívaných diuretik v léčbě hypertenze

Název	Denní dávkování
Thiazidová a příbuzná diuretika	
Hydrochlorothiazid tbl.	(6,5)*, 12,5–25 mg
Chlorthalidon	12,5 mg denně nebo 25 mg každý druhý den
Indapamid	(0,625)*, 1,25–2,5 mg
Metipamid	1,25–2,5 mg
Kličková diuretika (jen při hypertenzi spojené se srdečním selháním nebo u renální nedostatečnosti při sérovém kreatininu > 200 µmol/l)	
Furosemid	20–1 000 mg
Kalium šetřící diuretika	
Amilorid**	5–10 mg
Spironolakton***	12,5–50 mg
Eplerenon***	50–100 mg

*Většinou v kombinaci s jinými skupinami antihypertenziv

**Většinou v kombinaci s jinými diuretiky

***Především u chronického srdečního selhání v kombinaci s kličkovými diuretiky (dávka 25 mg/den), u rezistentní hypertenze (dávka 25 mg/den) a u primárního hyperaldosteronismu v denní dávce 25–75 mg (spironolakton)

Tabulka XIII
Přehled nejčastěji užívaných betablokátorů
v léčbě hypertenze (v abecedním pořadí)

Generický název	Denní dávkování
Selektivní:	
Atenolol	2× 50–100 mg
Betaxolol	1× 10–20 mg
Bisoprolol	1× 5–10 mg
Metoprolol	2× 50–100 mg
Metoprolol SR	1× 100–200 mg
Nebivolol	1× 5–10 mg
Selektivní s ISA:	
Acebutolol	1× 400–800 mg
Celiprolol	1× 200–400 mg
Neselektivní:	
Metipranolol*	2× 10–40 mg
Neselektivní s ISA:	
Bopindolol	1× 1–2 mg
S kombinovaným alfa i beta účinkem	
Carvedilol	2× 12,5–25 mg
Labetalol*	2–3× 100–200 mg

* – v současné době v ČR nedostupný

klad labetalol s alfa-blokujícím účinkem nebo carvedilol, celiprolol či nebivolol).

Betablokátory jsou léky volby u hypertenze provázené ischemickou chorobou srdeční (ICHS), srdečním selháním (s titrací směrem nahoru), anginou pectoris, stavy po akutním infarktu myokardu, u tachyarytmií, v těhotenství (kardioselektivní) u glaukomu (nutno zde však upozornit na aditivní, mnohdy nežádoucí vliv betablokátorů gtts. s celkově podávanými betablokátory (závažné bradykardie, A-V blokády!) a u hyperkinetické cirkulace. Některé betablokáto-ry (carvedilol, bisoprolol, metoprolol ZOK, nebivolol) zlepšují prognózu nemocných s chronickým srdeč- ním selháním. Léčbu zahajujeme v těchto případech malými dávkami, které jsou postupně titrovány smě- rem nahoru.

Betablokáto-ry jsou kontraindikovány u asthma bron- chiale, při atrio-ventrikulární blokádě II. a III. stupně. Relativní kontraindikaci tvoří bradykardie pod 50/min, ischemická choroba dolních končetin (ICHDK), metabo- lický syndrom, porušená glukózová tolerance, diabetes mellitus a častější sportovní aktivita.

Tabulka XIV
Přehled blokátorů kalciových kanálů nejčastěji
používaných u hypertenze (v abecedním pořadí)

Léčivo	Denní dávka
Amlodipin	1× 5–10 mg
Barnidipin	1× 10–20 mg
Diltiazem retard, SR	2× 90–180 mg, 1× 240 mg
Felodipin	1× 5–10 mg
Isradipin SRO	1× 5–10 mg
Lacidipin	1× 2–6 mg
Lercainidipin*	1× 10–20 mg
Nifedipin GITS	1× 30–60 mg
Nifedipin XL	1× 40–80 mg
Nisoldipin	2× 5–20 mg
Nitrendipin	1× 10–40 mg
Nivaldipin	1× 8–16 mg
Verapamil SR	1× 120–480 mg

* – v současné době v ČR nedostupný

Blokátory kalciových kanálů (přehled uvádí *tabul- ka XIV*) snižují TK systémovou vazodilatací. Nevylučují ortostatickou hypotenzi, nepodporují sklon k reten- ci sodíku a vody, neovlivňují negativně metabolismus lipidů a glycidů, nevedou k bronchokonstrikci, přízni- vě ovlivňují regresi hypertrofie levé komory srdeč- ní, průtok krve ledvinou a periferním řečištěm. Otoky končetin jsou projevem zvýšené propustnosti kapilár a nikoliv důsledkem zmnožení celkového extracelulár- ního objemu. Výčet indikací je uveden v *tabulce VIII*.

Vzhledem k nepříznivému dlouhodobému účinku *krátkodobě působících dihydropyridinů* na výslednou kardiovaskulární mortalitu je třeba se jejich užití v léčbě hypertenze vystříhat, a to i v akutních stavech, kdy bylo dříve doporučováno podání nifedipinu. Tyto nepříznivé účinky nebyly prokázány u dihydropyridi- nů s dlouhodobým účinkem. Upozorňujeme, že z pří- pravků nifedipinu je dostatečně retardován nifedipin XL a nifedipin GITS. Účinnost retardovaných forem v prevenci kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních komplikací u hypertenze byla prokázána.⁽¹²⁾ Blokátory kalciových kanálů typu verapamilu, méně diltiazem-

mu, nejsou vhodné k léčbě hypertenze provázené srdeční slabostí nebo poruchami vedení A-V pro jejich negativně inotropní účinek a zpomalení sino-atriálního a atrio-ventrikulárního vedení.

Tabulka XV

Přehled ACE-I nejčastěji užívaných v léčbě hypertenze v ČR (v abecedním pořadí)

Generický název	Denní dávkování
S dlouhým poločasem účinku	
Cilazapril	1× 2,5–5 mg
Fosinopril	1× 10–20 mg
Imidapril	1× 5–20 mg
Lisinopril	1× 20–40 mg
Moexipril	1× 7,5–15 mg
Perindopril arginin	1× 5–10 mg
Perindopril erbumin	1× 4–8 mg
Quinapril	1× 5–20 mg*
Ramipril	1× 2,5–10 mg
Spirapril	1× 6 mg
Trandolapril	1× 2–4 mg
Se středním poločasem účinku	
Enalapril	2× 5–20 mg
S krátkým poločasem účinku	
Captopril	3× 12,5–50 mg

* – Dávkování 2× denně lze doporučit při dávce vyšší než 20 mg

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) (tabulka XV) mají vedle svého antihypertenzního účinku i kardio-, vazo- a renoprotektivní účinek. Jejich přehled s dávkováním je uveden v tabulce XV. Captopril pro nutnost podávání ve třech denních dávkách není vhodným lékem pro chronickou léčbu hypertenze. Je však lékem volby u urgentních hypertenzních krizí.

ACE-I využíváme v léčbě arteriální hypertenze buď jako monoterapii nebo u těžších forem hypertenze v kombinaci s jinými antihypertenzivy. Nejvhodnější je kombinace s blokátory kalciového kanálu nebo s diuretiky.

ACE-I zlepšují prognózu u vysoce rizikových nemocných s ICHS, CMP, ICHDK nebo u diabetiků s dalším rizikovým faktorem. ACE-I mohou snižovat riziko nově vzniklého diabetes mellitus.⁽¹³⁾ Výčet rozšiřujících se indikací ACE-I je uveden v tabulce VIII.

Podávání ACE-I u renovaskulární hypertenze na podkladě unilaterální stenózy renální tepny a u osob s renální insuficiencí vyžaduje specifický, velmi opatrný postup a časté kontroly renálních funkcí (alespoň kreatininu a kalia v séru). Léčbu zahajujeme obvykle

Tabulka XVI

Přehled blokátorů AT₁ nejčastěji užívaných v léčbě hypertenze

Generický název	Denní dávkování
Candesartan*	1× denně 8–32 mg
Irbesartan*	1× denně 150–300 mg
Losartan	1–2× denně 50–100 mg
Olmesartan*	1× denně 10–40 mg
Telmisartan	1× denně 40–80 mg
Valsartan	1× denně 80–160 mg
Eprosartan*	1× denně 600–1 200 mg

* – v současné době v ČR nedostupný

menšími dávkami a jen pozvolna dávky zvyšujeme za kontroly renálních funkcí. Kontrolu renálních funkcí a mineralogramu je vhodné po zahájení léčby ACE-I provádět u všech hypertoniků.

Blokátory receptorů angiotenzinu II, typ AT₁ (blokátory AT₁, sartany, přehled přináší tabulka XVI) lze využít k léčbě hypertenze v podobných indikacích jako u ACE-I (tabulka VIII). Blokátory AT₁ stejně jako ACE-I mohou snižovat riziko nově vzniklého diabetes mellitus.⁽¹³⁾ Kontrolu renálních funkcí a mineralogramu je vhodné po zahájení terapie blokátory AT₁ provádět u všech hypertoniků.

Tabulka XVII

Přehled alfablokátorů a centrálně (i periferně) působících látek nejčastěji užívaných v léčbě hypertenze

Generický název	Denní dávkování
Alfablokátory	
Doxazosin	1× denně 1–8 mg
Terazosin	1× denně 1–5 mg
Centrálně působící látky	
Agonisté imidazolinových receptorů	
Moxonidin	1× denně 0,2–0,6 mg
Rilmenidin	1–2× denně 1 mg
Centrální alfa ₂ -adrenergní agonisté	
Alfa-metyldopa	2–3× denně 250–500 mg
Clonidin*	1–2× denně 0,25–0,50 mg
Guanfacin*	1× denně 1–2 mg
Přípravky s centrálním a periferním účinkem na alfa-receptory	
Urapidil	2× denně 30–90 mg

* – v současné době v ČR nedostupný

Blokátory periferních alfa-receptorů/alfablokátory (tabulka XVII) – doxazosin, terazosin – jsou indikovány v kombinaci s ostatními antihypertenzivy v léčbě závažné nebo rezistentní hypertenze. Vhodnou indikací představuje hypertenze + hypertrofie prostaty a feochromocytom. Na základě výsledků studie ALLHAT není doxazosin doporučován jako antihypertenzivum první volby.⁽¹⁴⁾ Pravděpodobně to bude platit i pro ostatní léky této skupiny. Alfablokátory by rozhodně neměly být podávány nemocným s manifestním nebo latentním srdečním selháním.

Centrálně (nebo centrálně i periferně) účinkující antihypertenziva (přehled tabulka XVII) jsou pro svůj sedativní účinek vhodná jako součást kombinace antihypertenziv k léčbě hypertenze spojené s psychickou tenzí, dále pro léčbu renální hypertenze, hypertenze s metabolickými odchylkami. Metyldopa stále zůstává hlavním lékem pro perorální léčbu hypertenze v těhotenství (v monoterapii i kombinaci).

Novější typ centrálně působících antihypertenziv představují *agonisté imidazolinových receptorů I₁* v centrální nervové soustavě (CNS); viz tabulka XVII (moxonidin, rilmenidin), které způsobují méně nežádoucích účinků (nižší výskyt sedace, sucha v ústech) a při náhlém vysazení nenavozují tzv. rebound fenomén. Podávají se v jedné denní dávce a jsou metabolicky neutrální.

Přímá vazodilatancia (např. dihydralazin, minoxidil) nejsou v současné době v ČR dostupná.

Parentální nitráty (nitroglycerin, izosorbitdinitrát, nitroprusid sodný) – jsou uvedeny v části Léčba hypertenzní krize.

Léčba hypertenze ve specifických situacích

Hypertenze starších osob

Krevní tlak měříme u starších vsedě i ve stoje za účelem detekce ortostatické hypotenze. Cílový TK je stejně jako u mladších pod 140/90 mm Hg, v klinické praxi je však často obtížné tyto hodnoty dosáhnout, zejména u izolované systolické hypertenze. V mnoha případech je nutná kombinační léčba. Zahajujeme ji nižšími dávkami antihypertenziv. Úspěšnou léčbu nevysazujeme u spolupracujících osob nad 80 let, třebaže nám zatím chybí důkazy o příznivém ovlivnění mortality antihypertenzní léčbou v této věkové skupině.

Cerebrovaskulární onemocnění

Stav po cévní mozkové příhodě (CMP): antihypertenzní léčba vede k významnému snížení rizika recidiv CMP. Antihypertenzní léčba je indikována u hypertenze i vysokého normálního TK. Cílový TK by měl být $\leq 130/80$ mm Hg. Nejvýznamnější je samotné snížení TK dostupnými antihypertenzními léky. Nejvíce údajů bylo získáno ve studiích s použitím ACE-I nebo blokátorů AT_1 , které byly podávány současně nebo navíc k diuretikům a ke standardní antihypertenzní léčbě.

Akutní CMP: podrobnosti léčby viz kapitola Léčba hypertenzní krize; není tč. k dispozici jednoznačný důkaz o prospěchu snižování TK u akutní CMP.

Kognitivní poruchy: antihypertenzní léčba zpomaluje jejich rozvoj (nejvíce evidence je pro dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů, ACE-I a blokátory AT_1).

Diabetes mellitus

Nefarmakologická opatření jsou vhodná zejména u diabetes mellitus 2. typu, zvláště snížení hmotnosti, zvýšení fyzické aktivity a snížení příjmu soli. Cílové hodnoty TK jsou $< 130/80$ mm Hg. Antihypertenzní léčba je vhodná u hypertenze i u vysokého normálního TK.

Blokáda systému RAS (ACE-I nebo blokátory AT_1) je upřednostňována. Často je nutná kombinační léčba. Mikroalbuminurie je indikací pro terapii (blokátory RAS) bez ohledu na hodnoty TK. U diabetiků s ohledem na vysoké KV riziko provádíme komplexní intervenci všech rizikových faktorů (RF) včetně podávání statinů.

Metabolický syndrom

Nemocní s metabolickým syndromem mají vysoké KV riziko, častá doprovodná onemocnění a častá poškození cílových orgánů. Cílové hodnoty TK jsou $< 130/80$ mm Hg. U pacientů s metabolickým syndromem jsou indikovány intenzivní nefarmakologická opatření jako základ léčby. Kombinační léčba je nutná u většiny případů. Základem farmakologické léčby je blokáda systému RAS ACE-I nebo blokátory AT_1 , dále jsou vhodné blokátory kalciových kanálů (BKK), popř. i diuretika v menších dávkách.

Vhodná je intervence dalších RF pomocí hypolipidemik či perorálních antidiabetik. Významné je snížení nadměrné tělesné hmotnosti, pokud nestačí nefarmakologická opatření, zvažujeme podávání antiobezitik (sibutramin, orlistat, rimonabant).

Renální dysfunkce

Nemocní s poruchou renálních funkcí mají vysoké riziko KV příhod. Cílem léčby je nejen snížení TK, ale i snížení proteinurie, je-li přítomna, a intervence všech dalších rizikových faktorů včetně podávání statinů a antiagregační léčby. Cílové hodnoty TK jsou $\leq 130/80$ mm Hg. Antihypertenzní léčba je indikována nejen u arteriální hypertenze, ale i u vysokého normálního krevního tlaku.

Lékem volby jsou blokátory systému renin-angiotenzinu (ACE-I nebo blokátory AT_1 nebo i jejich kombinace).

Při poklesu glomerulární filtrace (GF) ≤ 60 ml/min/ $1,73$ m² ($\leq 1,0$ ml/s/ $1,73$ m²) jsou thiazidová diuretika často neúčinná, nutno je zaměřit na kličková diuretika anebo k thiazidovým diuretikům přidat kličková diuretika. Léčbu hypertenze u významnější renální dysfunkce a u renální dysfunkce u renovaskulární hypertenze by měl provádět nefrolog nebo zkušený hypertenziolog.

Ischemická choroba srdeční a srdeční selhání

Stav po infarktu myokardu (IM): Cílové hodnoty TK jsou $\leq 130/80$ mm Hg. Časné podávání betablokátorů, ACE-I nebo blokátorů AT_1 nemocným po IM snižuje riziko recidivy IM a úmrtí. Tyto protektivní vlastnosti mohou být způsobeny specifickými vlastnostmi těchto antihypertenzních léků a také potenciálně i vlastním snížením TK.

Chronická ICHS, syndrom AP: Antihypertenzní léčba je zde účinná, dáváme přednost betablokátorům a dlouhodobě působícím blokátorům kalciových kanálů.

Chronické srdeční selhání. Výhodné je zde použití ACE-I (nebo blokátorů AT_1), betablokátorů, thiazidových či kličkových diuretik a blokátorů aldosteronových receptorů (spironolakton, popř. eplerenon). BKK (jen dihydropyridiny – amlodipin nebo felodipin podle evidence) by měly být podávány u srdečního selhání jen v případě závažné hypertenze či anginy pectoris.

Fibrilace síní

Hypertenze je nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro vznik fibrilace síní.⁽¹⁵⁾ Tato arytmie významně zvyšuje riziko KV morbidity a mortality, zejména v případě embolizační CMP.

Hypertrofie levé komory srdeční (LKS) a dilatace levé síně jsou nezávislými rizikovými faktory vzniku fibrilace síní. Správná kontrola TK je důležitá u nemocných s chronickou antikoagulační léčbou s ohledem na snížení rizika intracerebrálního a extracerebrálního krvácení.

Nižší počet nově vzniklé fibrilace síní či jejich recidiv bylo popsáno při dlouhodobé léčbě blokátory AT_1 nebo ACE-I.⁽¹⁶⁾ U permanentní fibrilace síní jsou preferovány betablokatory nebo případně nondihydropyridinové BKK (verapamil, popř. diltiazem).

Rezistentní hypertenze

Rezistentní hypertenze je přetrvávající TK $\geq 140/90$ mm Hg, navzdory podávání nejméně trojkombinace antihypertenziv včetně diuretik v adekvátních dávkách. Nejčastěji je rezistence na léčbu vyvolána následujícími situacemi: špatnou compliance/adherencí k léčbě, obezitou, sekundární hypertenzí včetně obstrukční spánkové apnoe, současným podáváním léků zvyšujících TK, expanzí volumu v důsledku renální insuficience či vysokého příjmu soli.

Léčba hypertenzní krize

Hypertenzní krize je akutní, život ohrožující stav spojený s náhlým zvýšením TK. Je-li zvýšení TK provázeno akutním poškozením cílových orgánů nebo jejich funkce, hovoříme o *emergentní situaci*.

Patří sem následující situace: hypertenzní encefalopatie, hypertenze s akutním srdečním selháním, hypertenze u akutních koronárních syndromů (akutní infarkt myokardu /AIM/, nestabilní angina pectoris /AP/), hypertenze u disekce aorty, hypertenze u subarachnoidálního krvácení a CMP, hypertenzní krize u feochromocytomu, vzestup TK po požití drog (amfetamin, LSD, kokain nebo extáze), perioperační hypertenze, preeklampsie nebo eklampsie.

Pokud jsou obtíže nemocných dané jen vysokým krevním tlakem (bez orgánového poškození) jde o *urgentní situaci*. Patří sem akcelerovaná nebo maligní hypertenze, postoperační hypertenze a hypertenze u chronického srdečního selhání. Emergentní situace vyžadují hospitalizace na jednotkách intenzivní péče nebo koronárních jednotkách s monitorováním životních funkcí; urgentní situace lze léčit na běžném oddělení nebo i ambulantně při zajištění pravidelné klinické kontroly.

Základním léčebným postupem je u hypertenzní krize snížení TK: u emergentních situací většinou parenterálními antihypertenzivy, u urgentních situací často vystačíme jen s vystupňováním a zintenzivněním perorální antihypertenzní léčby. Jako první pomoc u naléhavých stavů v ambulantní praxi se osvědčilo podání krátce působícího captoprilu (12,5–50 mg), popř. s diuretikem.

Výběr jednotlivých druhů antihypertenziv závisí na základním onemocnění, které k hypertenzní krizi vedlo nebo ji provází.

U ischemických cévních mozkových příhod dochází v prvních dnech autoregulačním mechanismem ke zvýšení TK, který po několika dnech klesá spontánně na původní hodnoty. Příliš intenzivní snížení TK v této fázi může být škodlivé pro porušení autoregulační rovnováhy a snížení průtoku krve v okolí ischemického ložiska. Pokud nejsou hodnoty TK enormně vysoké (> 200/120 mm Hg) nebo pokud není CMP provázena dalšími závažnými stavy, jako jsou aortální disekce, srdeční selhání nebo akutní koronární syndrom, raději s antihypertenzní léčbou vyčkáváme. Antihypertenzní léčba je indikována v případě TK > 180/110 mm Hg a plánované nebo prováděné trombolytické léčby. V případě nutnosti jsou indikovány parenterálně urapidil (počáteční dávka 12,5–25 mg i. v., pak pokračovat v i. v. infuzi do dávky 100 mg), esmolol (bolus 200 mg a pak 200–300 mg/hod.) a nověji je doporučován enalaprilát (0,625–1,25 mg). Naproti tomu nejsou vhodné dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů, protože svým vazodilatačním účinkem podporují vznik kolaterálního edému v okolí ischemického ložiska a zvyšují možnost sekundárních hemoragií.

U mozkového krvácení postupujeme podobně, jen TK snižujeme již od hodnot 160/110 mm Hg při opakované kontrole neurologického nálezu. Z léků jsou indikovány urapidil a opatrně nitroprusid v infuzi (počáteční dávka 0,3 µg/kg/min, rychlost infuze se

upravuje podle klinického stavu maximálně na rychlost 8 µg/kg/min) nebo izosorbitdinitrát v infuzi s malou dávkou betablokátorů. Jinou možností je podání nicardipinu 5–15 mg/hod. v i. v. infuzi nebo nimodipinu v počáteční dávce 1 mg/hod., při dobré toleranci lze zvyšovat o 2 mg/hod. tak dlouho, dokud nedojde k výraznému poklesu TK.

Hypertenzní encefalopatie je indikována k parenterální léčbě labetalolem, esmololem, enalaprilátem. Je zde patrný určitý odklon od užití nitroprusidu sodného. Opatrně je třeba podávat urapidil, protože ve vyšších dávkách svým sedativním účinkem může zastřít poruchy vědomí dané vlastním mozkovým poškozením. Nevhodná jsou antihypertenziva s vazodilatačním účinkem pro možnost zhoršování mozkového edému.

Hypertenzní krize při levostranném srdečním selhání je indikací pro léčbu parenterálními nitráty (nitroglycerin 0,5–10 mg/hod. nebo izosorbitdinitrát 2–10 mg/hod. v infuzi); popř. v kombinaci s furosemidem (20–250 mg i. v.) či enalaprilátem. Podání nitroprusidu je hemodynamicky méně výhodné.

Akutní koronární syndromy při hypertenzní krizi jsou indikací pro léčbu parenterálními nitráty v kombinaci s urapidilem nebo esmololem či jinými betablokátory.

Disekce aorty vyžaduje urychlené snížení TK, nejčastěji kombinací i. v. nitrátů s betablokátory. Jinou alternativu představují esmolol a urapidil.

Hypertenzní krizi při renální insuficienci léčíme podáním urapidilu, při hyperhydrataci vyššími dávkami furosemidu, popř. extrakorporálními eliminačními metodami.

Fechromocytomovou krizi léčíme i. v. urapidilem nebo i. v. nitráty. Jako příprava k operaci nebo prevence peroperačního vzestupu TK je vhodná kombinace doxazosinu nebo dalšího periferního blokátoru alfa₁ receptorů s betablokátozem.

Léčba hypertenze v těhotenství viz další kapitola.

Cílové snížení TK u hypertenzní krize by mělo v průběhu první hodiny představovat 20–25 % výchozích hodnot nebo dosažení TK 150–160/100–110 mm Hg. Prudký nekontrolovaný pokles TK může být nevýhodný u starších pacientů s koronární a cerebrovaskulární aterosklerózou; v dalších dnech pak ve snižování TK podle stavu nemocného postupně pokračujeme až do dosažení doporučených cílových hodnot.

U urgentních krizí vystačíme s méně razantním a pozvolnějším snižováním v časovém horizontu několika hodin až dvou dnů. Ke snížení TK většinou vystačíme s intenzivnější léčbou perorálními antihypertenzivy. V případě neúspěchu využíváme parenterálních antihypertenziv podobně jako u emergentní krize. Jako první pomoc v ambulantní praxi se osvědčilo podání krátce působícího captoprilu (12,5–50 mg), popř. s diuretikem.

Hypertenze v těhotenství

Hypertenzi v těhotenství definujeme rovněž pomocí absolutních hodnot TK (systolický TK ≥ 140 mm Hg nebo diastolický TK ≥ 90 mm Hg). Při podezření na

fenomén bílého pláště (častý v těhotenství) je vhodné doplnit 24hodinové monitorování TK. Může se jednat o hypertenzi pokračující v těhotenství z dřívější doby (tzv. *pre-existující hypertenze*) nebo *gestační hypertenze*, která se objevuje obvykle po 20. týdnu těhotenství a buď je (tzv. *preeklampsie*) provázena proteinurií nebo není provázena proteinurií, popř. preeklampií naroubovanou na dřívější esenciální hypertenzi.

Nefarmakologická léčba má být zvažována u těhotných žen se systolickým TK 140–149 mm Hg nebo diastolickým TK 90–95 mm Hg (měřeno v ambulanci). Krátkodobá hospitalizace může být zapotřebí pro diagnózu a vyloučení těžké gestační hypertenze (preeklampsie), kde jediným „účinným léčebným prostředkem“ je porod. *Nedoporučuje se omezovat sůl v potravě. Podobně není v těhotenství doporučována redukce hmotnosti*, a to ani u obézních žen (nebezpečí nízké porodní hmotnosti a pomalejší následný růst). Preventivní podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové (60–80 mg denně) se doporučuje u žen s vysokým rizikem rozvoje gestační hypertenze (tj. s anamnézou preeklampsie do 28. týdne těhotenství).

Systolický krevní tlak > 170 mm Hg nebo diastolický krevní tlak > 110 mm Hg u těhotných žen musí být považován za závažnou situaci s nutností hospitalizace. Z farmakologické léčby by měla být zvažována metyldopa či nifedipin perorálně. Intravenózně podávaný dihydralazin již není považován za lék volby, protože jeho podávání je spojeno s větším výskytem nežádoucích účinků (častější hypotenze u matek, častější porod císařským řezem, častější abrupce placenty). Lékem volby u hypertenzní krize je intravenózní podání nitroprusidu, i když protrahované podávání je spojeno s vyšším rizikem otravy plodu kyanidem, protože nitroprusid sodný je metabolizován na thiokyanát.

Prahovou hodnotou pro zahájení antihypertenzní léčby jsou hodnoty systolického krevního tlaku 140 mm Hg nebo diastolického krevního tlaku 90 mm Hg u žen s gestační hypertenzí (s proteinurií nebo bez ní) nebo s gestační hypertenzí naroubovanou na pre-existující hypertenzi nebo s hypertenzí provázenou subklinickými známkami orgánového poškození nebo symptomy (bolest v epigastriu, poruchy vidění nebo silné bolesti hlavy) v kterékoli fázi těhotenství. V ostatních případech se doporučuje zahajovat medikamentózní léčbu hypertenze při hodnotách systolického krevního tlaku 150 mm Hg nebo diastolického krevního tlaku 95 mm Hg. U nepřilíš závažné hypertenze je základem léčby metyldopa (lék první volby). Atenolol a metoprolol lze bezpečně podávat v pozdější fázi těhotenství (léky druhé volby). Blokátory kalciových kanálů jsou považovány za bezpečné. Pokud se současně podává magnesium sulfát, který je vhodný k prevenci a léčbě křečí, potenciální synergismus může navodit těžkou hypotenzi. *Podávání inhibitorů ACE a blokátorů AT₁ (sartanů) je v těhotenství kontraindikováno*. Diuretika jsou doporučována v nízkých dávkách u pre-existující hypertenze, pokud byla podávána i před těhotenstvím. Diuretika jsou rovněž doporučována u pacientek citlivých na sůl. Podávání diuretik naopak není doporučováno u gestační hypertenze s proteinurií.

Nemocné s preeklampií a jejími komplikacemi hospitalizujeme, monitorujeme klinické příznaky, diurézu, tělesnou hmotnost, TK, popř. alteraci plodu. Tento

postup vyžaduje komplexní péči porodníka, internisty, případně kardiologa a v případě, že i přes intenzivní péči a léčbu narůstají příznaky s hrozící eklampií, těhotenství předčasně ukončujeme.

Jako známky hrozící eklampsie se uvádí zvýšení TK nad 160/110 mm Hg, bolesti hlavy, poruchy visu, krvácení do sítnice, exsudáty a edém papily, proteinurie 0,2–2,0 g/24 hod., zvyšování kreatininu v plazmě, hyperurikemie. Pokles destiček pod 200 000/μl a zvýšení jaterních enzymů (ALT, AST) jsou již projevy počínajícího syndromu HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count).

Hypertenze a laktace

Kojení nezvyšuje krevní tlak matky. Všechna anti-hypertenziva užitá matkou se vylučují do mateřského mléka. Většina z nich se vyskytuje ve velmi nízkých koncentracích, výjimku představuje propranolol a nifedipin.

Ženy s anamnézou gestační hypertenze mají vyšší riziko kardiovaskulárních onemocnění v pozdější fázi života, měly by proto být pravidelně sledovány.

Protidestičková léčba

Protidestičková terapie (zejména kyselinou acetylsalicylovou (ASA) v nízkých dávkách do 100 mg/den) je vhodná u pacientů s již prodělanou kardiovaskulární příhodou (pokud u nich nehrozí zvýšené riziko krvácivých komplikací), neboť bylo prokázáno, že snižuje riziko cévní mozkové příhody a infarktu myokardu.

Podávání ASA v nízkých dávkách se ukázalo prospěšné (pokles rizika infarktu myokardu je významnější než zvýšení rizika krvácení) u hypertoniků ve věku nad 50 let s již středně zvýšenou plazmatickou koncentrací kreatininu nebo s vysokým celkovým kardiovaskulárním rizikem.

U hypertoniků je vhodné zahájit podávání nízkých dávek ASA až po dosažení uspokojivé kontroly krevního tlaku.

Hypolipidemická léčba

Statiny by měly být podávány hypertonikům s manifestní ICHS, ICHDK, po proběhlé CMP nebo tranzitorní ischemické atace (TIA) a diabetikům (všem diabetikům 2. typu, diabetikům 1. typu s mikroalbuminurií), u kterých není nefarmakologickou léčbou dosaženo cílové hodnoty celkového cholesterolu < 4,5 mmol/l a LDL-cholesterol < 2,5 mmol/l. V ostatních případech doporučujeme podávání statinů u hypertoniků s 10letým rizikem fatální kardiovaskulární příhody ≥ 5 % (viz *tabulky SCORE*), pokud u nich nebylo dosaženo cílových hodnot (celkový cholesterol < 5,0 nebo LDL-cholesterol < 3,0 mmol/l) nefarmakologickou léčbou.

IV. PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ PREVENCE ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

V primární prevenci arteriální hypertenze se uplatňuje dosažení ideální tělesné hmotnosti, omezení přívodu kalorií a tuků, omezení nadměrného přívodu sodíku a alkoholu (> 30 g/den), zvýšení fyzické aerobní aktivity. Zároveň intervenujeme i další rizikové faktory ICHS, například kouření.

Sekundární prevence spočívá v časném odhalení nemocných s existující hypertenzí (asi 1/3 pacientů o své hypertenzi neví). Lze toho dosáhnout nikoliv širokými populačními akcemi, ale měřením TK při každé návštěvě v ordinaci kteréhokoli lékaře a měřením TK u rizikových skupin (potomci z hypertenzních rodin, diabetici).

Podle výsledků velkých metaanalýz účinná léčba hypertenze významně přispívá ke snížení kardiovaskulární mortality (o 16 %) a cerebrovaskulární mortality (až o 42 %). Léčba hypertenze příznivě ovlivňuje mikroalbuminurii a proteinurii u renálních komplikací esenciální hypertenze a u nemocných s diabetes mellitus zpomaluje pokles renálních funkcí.

V. DALŠÍ POSTUPY

Pro zlepšení adherence pacientů prakticky k celoživotní léčbě přispívá edukace pacientů, domácí měření TK a používání dlouhodobě působících antihypertenziv, která jsou podávána jen jednou denně a mají dostatečný účinek po celých 24 hodin. Mohou tak příznivě ovlivnit zvýšený vznik cerebrovaskulárních příhod v pozdních nočních hodinách a koronárních příhod v ranních hodinách. Lázeňská léčba má jen nespecifický účinek daný změnou denního režimu, stravování a fyzické aktivity.

LITERATURA

1. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003;21:1011–3.
2. Cífková R, Horký K, Widimský J sr, a spol. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2004;50:709–22.
3. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022–31.
4. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
5. Patel A, ADVANCE Collaborative Group: MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9590):804–5.
6. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. Guidelines Committee. *J Hypertens* 2007;25:1105–87.
7. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the management of Arterial hypertension. ESH-ESC Task Force on the management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751–62.
8. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical practise. Guidelines Committee. *Eur Heart J* 2007;28:2375–414.
9. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865–72.
10. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, et al. Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;21:2409–17.
11. Widimský J a kolektiv. Arteriální hypertenze. 3. přepracované vydání. Praha: Triton, 2008:1–450.
12. Mancia G, Brown M, Castaigne A. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431–6.
13. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3–10.
14. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–97.
15. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N–9N.
16. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832–1839.