

Přehodnocení doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze

J. Špínar¹, M. Souček²

¹ Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špínar, CSc., FESC

² II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Přinášíme hlavní informace z dokumentu „Přehodnocení evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze“, což je oficiální dokument Evropské společnosti pro hypertenzi upravující stávající doporučení z roku 2007 na základě nových poznatků z posledních dvou let. Dělení léčiv na 5 základních skupin antihypertenziv zůstává nezměněno. Hlavní diskuze se vede o tom, zda u rizikových nemocných má být léčba hypertenze zahájena již při vysokém normálním krevním tlaku a zda cílovou hodnotou je 130 mm Hg a méně. Obojí jsou pouze spekulativní tvrzení nemající zatím podklad ve velké klinické studii. Díky studii HYVET existuje již více důkazů pro prospěšnost léčby hypertenze u seniorů. Velká část je věnována kombinační léčbě, kdy doporučená kombinace je především ACE inhibitor + Ca blokátor, případně ACE inhibitor či AII antagonist + diuretikum. Nedoporučená kombinace je beta-blokátor + diuretikum a ACE inhibitor + AII antagonist. Statiny patří do léčby každého hypertonika, antiagregace do sekundární prevence.

Klíčová slova: hypertenze – antihypertenziva – kombinační léčba – rizikový pacient

Reappraisal of guidelines on hypertension management

Summary: We present the core information from the “Reappraisal of European Guidelines on Hypertension Management”, an official document of the European Society of Hypertension updating the current guidelines of 2007 based on the new knowledge that became available over the last two years. The division of antihypertensive agents into 5 main groups remains unchanged. The key discussion is about whether the treatment of hypertension in high-risk patients should be initiated already at high normal blood pressure and whether the target value should be 130 mm Hg and less. Both objectives are just speculative at present as they have not been confirmed in a large clinical study. Thanks to the HYVET study we have more evidence for the benefits of hypertension therapy in older patients. Substantial part of the document focuses on combination therapy; the most encouraged combination is an ACE inhibitor + Ca blocker, or, alternatively, an ACE inhibitor or AII antagonist + diuretic. The beta-blocker + diuretic and ACE inhibitor + AII antagonist combinations are not recommended. Statins should be included in the therapy of all patients with hypertension, antiaggregation as a secondary prevention.

Key words: hypertension – antihypertensives – combination therapy – high risk patient

Přehodnocení – Reappraisal – tak se do slova jmenuje dokument vydaný Evropskou společností pro hypertenzi na podzim 2009 [1] a přehodnocují se v něm Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze z roku 2007 [2], ze kterých vycházela i následná doporučení česká [3,4]. Hlavním autorem je Giuseppe Mancia z Milána, tedy stejný autor jako u doporučení z roku 2007. Dokument má 37 stran – 29 stran textu a 8 stran literatury, která obsahuje celkem 293 citací [1]. Komentář k těmto doporučením za Českou společnost pro hypertenzi připravil její předseda prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc., a publikoval jej v časopise Cor et Vasa. Přinášíme naše poznatky, které nás v tomto „přehodnocení“ zaujaly.

Od publikace doporučení v roce 2007 uběhly 2 roky, během kterých probíhal

intenzivní výzkum v oblasti hypertenze, včetně velkých klinických studií. Výsledky těchto studií ve většině případů potvrdily názory z roku 2007 a nepřinesly zásadnější změnu v nazírání na diagnostiku a léčbu hypertenze. Dalo by se říct, že potvrdily správnost doporučení 2007.

Přehodnocení má 5 kapitol:

1. Posouzení poškození cílových orgánů
2. Léčebný přístup
3. Léčebné strategie
4. Léčebný přístup za speciálních situací
5. Léčba přidružených rizikových faktorů

Kapitola první: Posouzení poškození cílových orgánů

• Při posuzování hypertrofie levé komory se ve studii Verdecchia [6] ukázala být velmi těsná korelace mezi výškou R vlny ve svodu aVL a masou levé komory

(bez EKG známek hypertrofie levé komory) jako významným prediktorem kardiovaskulárních komplikací.

• Vzestup rychlosti pulzové vlny (PWV – pulse wave velocity) nad 12 m/s byl provázen 50% zvýšením kardiovaskulárních příhod v kodaňské studii a podobný nález byl potvrzen i v 8 let trvající studii japonské [7,8].

• Post hoc analýza studie VALUE ukázala, že výpočet glomerulární filtrace podle MDRD vzorce měl mnohem větší senzitivitu pro kardiovaskulární komplikace než výpočet podle Cockcroft Goulta. MDRD výpočet byl prediktivní pro všechny kardiovaskulární komplikace vyjma cévní mozkové příhody, Cockcroft Goult pouze pro celkovou mortalitu.

• Na základě zhodnocení různých prováděných vyšetření pomocí cost-bene-

fit, tedy cena a přínos, není žádné nové vyšetření oproti uvedeným v doporučeních roku 2007 indikováno k posouzení subklinického orgánového poškození. Za základní vyšetření je považováno posouzení hypertrofie levé komory, ztlustění intima-media na karotidách, případně PWV, výpočet glomerulární filtrace pomocí MDRD vzorce a vyšetření mikroalbuminurie. Opomíjená se zdá část pacientů se subklinickým poškozením mozku, které lze zachytit pomocí magnetické rezonance jako hyperdenzitu bílé hmoty mozkové, němé mozkové infarkty a mikrokrevácení. Autoři nizozemské studie prokázali u 142 hypertenzních pacientů bez zjevného KV onemocnění subklinické poškození mozku ve 44%, což je výrazněji častější než kardiální v 21% a renální v 26%. Tyto změny budou souviset také s poklesem kognitivních funkcí a demencí.

Kapitola druhá: Léčebný přístup Zahájení farmakologické léčby

- Zahájení farmakologické léčby je doporučeno v případě středně těžké a těžké hypertenze (140–159/90–99 mm Hg) v případě, že nefarmakologická intervence je neúspěšná.
- Nedostatečné je také oprávnění pro doporučení farmakologické léčby vysokého normálního krevního tlaku 130–139/85–89 mm Hg u diabetiků. I zde panuje všeobecná shoda o prospěšnosti, EBM však chybí a neexistuje velká mortalitní studie v této indikaci.
- Omylem vzniklo i doporučení pro farmakologickou léčbu vysokého normálního krevního tlaku u pacientů po cévní mozkové příhodě. Toto bylo založeno na subanalýze studie PROGRESS. V této studii ale byla hypertenze definována jako systolický krevní tlak více než 160 mm Hg. Pro farmakologickou léčbu při TK 130–139/85–89 mm Hg u nemocných po cévní mozkové příhodě tedy nemáme EBM a není ani doporučena na základě všeobecné shody.
- Přestože existuje 5 velkých klinických studií, které sledovaly prospěšnost

léčby vysokého normálního tlaku u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, je doporučení v této indikaci nejasné. Důvodem je především, že antihypertenziva zde byla podávána z jiného důvodu než pokles krevního tlaku (např. ACE-I u normotenzních ischemiků – HOPE, EUROPA, PEACE).

Cílové hodnoty krevního tlaku

- Léčebný cíl: systolický krevní tlak < 140 mm Hg a diastolický krevní tlak < 90 mm Hg platí pro celou populaci, bez ohledu na věk. Při pohledu na klinické studie je však zřejmé, že neexistuje jediná velká klinická studie, která by sledovala prospěšnost léčby snížením TK pod 140 mm Hg u starších osob. Doporučení pro léčbu je zde tedy založeno na všeobecném souhlasu o prospěšnosti, ne však na Evidence based medicine (EBM).
- Velké dokončené klinické studie (HOT, VALUE, INVEST, ONTARGET) ukazují prospěch z léčby, pokud je dosaženo krevního tlaku < 140/90 mm Hg. Ve studii HOT nejmenší výskyt kardiovaskulárních příhod byl při tlaku 138/82 mm Hg. Důkazy pro snižování krevního tlaku pod 130 mm Hg však nepřinesla žádná studie, naznačen byl trend pro CMP ve studii ONTARGET [9].
- Obdobně doporučení pro snižování krevního tlaku pod 130/80 mm Hg u diabetiků a/nebo ischemiků není podloženo velkými klinickými studiemi a je pouze spekulativní.
- Existence J křivky nebyla nikdy potvrzena. Přesto je jasné, že musí existovat spodní hranice krevního tlaku, pod kterou by další snížení již bylo nebezpečné. Epidemiologické studie ukazují vzestup kardiovaskulárních příhod od tlaku 110/70 mm Hg, intervenční studie ukazují, že jako vhodný cílový tlak se zdá být 120–140/70–80 mm Hg.
- Klinické studie mohou trvat jen limitovaný počet let (z důvodů ekonomických, medicínských i sociálních), proto použití dat z klinických studií do dlouhodobé prognózy nemocného zůstane vždy spekulativní a má mnohé limity.

Kapitola třetí: Léčebné strategie

- Metaanalýzy velkých klinických studií potvrzují, že hlavní lékové skupiny – ACE inhibitory, AII antagonisté, beta-blokátory, Ca blokátory a diuretika se neliší ve schopnosti snížit krevní tlak.
- Je zcela jasné, že jednotlivé třídy antihypertenziv se mohou lišit v ovlivnění kardiovaskulárních příhod, jako jsou infarkt myokardu či cévní mozková příhoda. Přesto všech 5 základních skupin zůstává vhodných pro zahájení léčby i pro dlouhodobou léčbu.
- Každá léková skupina má své indikace a kontraindikace podle doprovodných onemocnění či orgánového poškození. Dělení antihypertenziv na první, druhou či třetí linii tím ztratilo na významu.
- **Beta-blokátory:** Byly odsouzeny britskými doporučeními z roku 2006 a nebyly doporučeny jako lék první volby [10]. Poslední publikovaná metaanalýza 147 randomizovaných klinických studií ukázala menší efekt beta-blokátorů na zabránění vzniku CMP (17% vs 29%) a stejný efekt na infarkty myokardu a srdeční selhání jako jiná antihypertenziva [11]. Je zcela nepochybné, že beta-blokátory a diuretika mají negativní metabolický efekt, především na zvýšený výskyt metabolického syndromu a diabetes mellitus. Výjimkou je nebivolol, který ve studii SENIORS neměl vyšší výskyt diabetes mellitus než placebo. Ve srovnání s ACE inhibitory a Ca blokátory mají beta-blokátory menší účinek na ovlivnění hmoty levé komory a na tloušťku intima-media.
- **Thiazidová diuretika:** Do skupiny thiazidových diuretik byl zařazen i chlorthalidon a indapamid jako oficiální antihypertenziva základní skupiny. Velké klinické studie sledující tolerabilitu zřetelně ukázaly, že nejmenší compliance pacientů je k diuretikům a beta-blokátorům. Doporučeny jsou malé dávky diuretik. Studie ACCOMPLISH navíc ukázala, že diuretika nemusí být optimálním lékem do kombinace [12].
- **ACE inhibitory (ACE-I) a blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II (sartany):** V doporučeních z roku 2007 se

diskutovalo, že ACE-I jsou méně účinné než sartany v prevenci CMP, a naopak více účinné v prevenci srdečního infarktu. Tato teorie byl vyvrácena studií ONTARGET, která prokázala, že ACE inhibitor ramipril a AII antagonist telmisartan jsou stejně účinné na všechny významné klinické cíle, včetně infarktu myokardu a CMP [13]. Přestože telmisartan ovlivňuje PPAR- γ aktivitu, výskyt diabetes mellitus tím není ovlivněn a je stejný po telmisartanu a ramiprilu.

• **Ca blokátory:** Některé metaanalýzy ukazují, že blokátory vápníku mají větší efekt v prevenci CMP než jiná antihypertenziva, není však jasné, zda tohoto je dosaženou lepší kontrolou hypertenze, pozorovanou ve většině klinických studií, nebo ovlivnění centrálního krevního tlaku, jak ukázala studie CAFE (podstudie studie ASCOT) [14]. Na druhé straně po Ca blokátorech byl ve většině studií pozorován větší výskyt srdečního selhání.

• **Nová antihypertenziva:** Nejdále ve vývoji je aliskiren – přímý blokátor reninu (v České republice zatím schválen k léčbě hypertenze u diabetiků s mikroalbuminurií či proteinurií). Dalšími zkoumanými léky jsou např. blokátory vazopresinu, blokátory endotelinových receptorů, donory NO, inhibitory neutrálních endopeptidáz a další.

• **Většina hypertoniků bude potřebovat kombinaci alespoň 2 antihypertenziv.** Přestože doporučení z roku 2007 uvádí několik možných kombinací, zdá se, že kombinace ACE-I/sartan a Ca blokátor má nejlepší efekt, a naopak kombinace beta-blokátor + diuretikum by se neměla používat. Metaanalýza 42 studií s kombinací léčbou prokázala, že kombinace dvou antihypertenziv je několikanásobně účinnější než zdvojnásobení dávky v monoterapii [15]. Dvojkombinace je doporučena jako první krok při úvodním TK $\geq 160/100$ mm Hg a/nebo u nemocných s I. stupněm hypertenze a vysokým rizikem orgánového poškození.

• **ACE-I + diuretikum:** Bylo použito např. ve studiích PROGRESS, ADVANCE a HYVET (vždy perindopril + indapa-

mid) a metaanalýza ukazuje, že tato kombinace je účinná na snížení krevního tlaku, na oddálení kardiovaskulárních příhod a nezvyšuje výskyt nového diabetes mellitus.

• **ACE-I + Ca blokátor:** Bylo použito např. ve studiích INVEST, ASCOT, STAR a ACCOMPLISH. V poslední jmenované studii tato kombinace snížila kardiovaskulární komplikace o 20 % více než kombinace ACE-I + diuretikum (hydrochlorothiazid).

• **AII blokátor + diuretikum:** Bylo použito např. ve studiích LIFE a SCOPE, kde byl prokázán jejich dobrý efekt.

• **AII blokátor + Ca blokátor:** Jediná významnější studie sledující tuto kombinaci je RENAAL, prokazující nefroprotektivitu této kombinace.

• **Ca blokátor + diuretikum:** Bylo použito s dobrým efektem ve studiích FEVER, ELSA a VALUE.

• **Ca blokátor a beta-blokátor:** Tuto kombinaci nezkoumala žádná velká studie, ve studii HOT byl beta-blokátor přidáván k různým antihypertenzivům.

• **ACE-I + AII blokátor:** Ve studii ONTARGET měla tato kombinace mírně větší efekt na snížení krevního tlaku než monoterapie, a přesto nesnížila kardiovaskulární ani renální příhody oproti monoterapii, a navíc měla vyšší výskyt vedlejších účinků, jako je vyšší hladina kaloria a kreatininu. Ve studiích VALIANT, Val-Heft a CHARM neměla tato kombinace vliv na mortalitu, mírně snižovala hospitalizace a výrazně zvyšovala nežádoucí účinky.

• **Fixní kombinace:** Veškeré poznatky ukazují, že použití fixních kombinací má četné výhody. Fixní kombinace mohou být první krok v léčbě hypertenze a/nebo navazují ihned na monoterapii, je-li tato nedostatečně účinná. Prokázané účinné fixní kombinace jsou: ACE-I + diuretikum, AII blokátor + diuretikum, Ca blokátor + diuretikum, ACE-I + Ca blokátor.

Kapitola čtvrtá: Léčebný přístup za speciálních situací

• **Hypertenze ve stáří:** Studie HYVET prokázala, že léčba hypertenze u star-

ších osob se systolickým krevním tlakem ≥ 160 mm Hg je prospěšná a bezpečná. Studie HYVET sledovala netypicky zdravou populaci seniorů. Proto jasné doporučení nelze dát, je třeba k nemocným nad 80 let přistupovat individuálně s přihlédnutím ke komorbiditám. Zdá se ale, že většina by měla mít léčbu zavedenu, je-li TKs 160 mm Hg a více se snahou snižovat pod 150 mm Hg. Prospěšnost léčby hypertenze u starších osob dokazuje i metaanalýza velkých klinických studií, ze kterých nebyli senioři vyloučeni [16]. Léčba hypertenze ve stáří může být zahájena kteroukoliv z pěti základních skupin. U izolované systolické hypertenze je nejvíce dat pro diuretika a Ca blokátory.

• **Diabetes mellitus:** Informace o vhodnosti snižovat TK $< 130/80$ mm Hg a o vhodnosti zahájení farmakologické léčby u vysokého normálního tlaku zůstávají spekulativní a nebyly potvrzeny žádnou velkou klinickou studií. Studie ADVANCE prokázala snížení kardiovaskulárních komplikací při použití kombinace ACE-I + indapamid, studie ACCOMPLISH pak u 11 000 hypertoniků ukázala větší účinnost kombinace ACE-I + Ca blokátor než ACE-I + diuretikum. Zahájení léčby je možné některým z antihypertenziv, při užití dvojkombinace by měl být vždy přítomen blokátor systému renin-angiotenzin-aldosteron.

• **Renální nedostatečnost:** Data z ukončených studií prokazují, že renální nedostatečnost, mikroalbuminurie či proteinurie těsně korelují s výskytem kardiovaskulárních příhod a že má smysl je ovlivňovat. Studie ONTARGET nepotvrdila prospěch z kombinace ACE-I + AII blokátor. Telmisartan ve studii TRANSCEND nebyl lepší než placebo [17]. Ani u renální nedostatečnosti nejsou data prokazující, že by se TK měl snižovat pod 130/80 mm Hg, a toto doporučení zůstává nadále spekulativní.

• **Cévní mozkové příhody:** Subanalýza studie PROGRESS ukázala, že po CMP se má léčit krevní tlak od hodnot 140/90 mm Hg a výše u nemocných s TKs 130–139 mm Hg nebyl pozoro-

ván žádný efekt léčby na kardiovaskulární příhody. U akutní CMP je stále nedostatek dat, jak snižovat krevní tlak.

- **Kognitivní funkce a demence:** Nové údaje jsou jen ze studie HYVET, kde byl pozorován pouze nesignifikantní trend v ovlivnění demence léčbou hypertenze kombinací perindopril + indapamid. Pokud však byla studie HYVET přidána do metaanalýzy, pak snížení demence již dosáhlo statistické významnosti a činilo 13% [18].

- **Ischemická choroba srdeční a srdeční selhání:** Teorie snižovat krevní tlak pod 130 mm Hg zůstává nadále spekulativní a nebyla žádnou větší klinickou studií potvrzena, naopak objevily se informace, že pokles TKs pod 130 mm Hg může být provázen i zvýšeným výskytem kardiovaskulárních příhod. Studie I-PRESERVE neprokázala efekt irbesartanu u nemocných s diastolickým srdečním selháním, přestože pokles tlaku zde byl 3,5/2,0 mm Hg, což potvrzuje fakt, že účinek farmakologické léčby vysokého normálního tlaku není ani u ischemiků prokázán. Podobně telmisartan ve studiích TRANSCEND a PROFESS nesnížil výskyt kardiovaskulárních příhod.

- **Fibrilace síní:** Dřívější data ukazují na menší výskyt fibrilace síní u hypertoniků léčených blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron. Ve studii ONTARGET byl výskyt fibrilace síní lehce nižší po telmisartanu než po ramiprilu, ve studiích TRANSCEND a PROFESS byl však stejný jako u placebo. Některé menší studie prokazují efekt ACE-I na udržení sinusového rytmu po úspěšné kardioverzi, dvě velké ukončené studie CAPRAF a GISSI-AF však tuto teorii nepotvrdily [19]. V metaanalýze studií u nemocných se srdečním selháním beta-blokátory snížily výskyt fibrilace síní o 20% [20].

- **Pohlaví:** Není rozdíl v účinnosti jednotlivých antihypertenziv u mužů a žen.

- **Erektivní dysfunkce:** Diuretika, beta-blokátory a centrálně působící antihypertenziva zvyšují erektilní dysfunkci, ACE-I, AII antagonisté a Ca blokátory ji neovlivňují. Přidání inhibitorů fosfo-

diesterázy (PDE) 5 zvyšuje complianci nemocných.

Kapitola pátá: Léčba přidružených rizikových faktorů

- **Statiny:** Jsou doporučeny všem hypertonikům na základě studie ASCOT-LLA. Tyto výsledky nebyly potvrzeny studií ALLHAT, pokles cholesterolu zde byl ale pouze 11 %, zatímco v ASCOT-LLA 20 %. Studie JUPITER pak naznačuje, že pro nasazení statinů by mohla být významná i zvýšená hodnota CRP.

- **Antiagregace:** Byla provedena rozsáhlá metaanalýza v primární (95 000 nemocných) i sekundární (17 000 nemocných) prevenci. V primární prevenci aspirin zabránil 0,06 příhodám na 100 patientských let za cenu zvýšení krvácení do gastrointestinálního traktu 0,03 na 100 patientských let. Tedy na 2 nefatální kardiovaskulární příhody jedno krvácení do GIT. V sekundární prevenci již zábrana činila 1,5 na 100 patientských let při stejném výskytu krvácení, tedy 5 příhod na jedno krvácení. Na základě těchto metaanalýz je aspirin doporučen jen do sekundární prevence. Na základě studie HOT pak můžeme malou dávku aspirinu doporučit i nemocným se sníženými renálními funkcemi.

- **Kontrola glykemie:** U diabetiků by glykemie měla být pod 6 mmol/l a HbA_{1c} pod 6,5%. Toto doporučení plně potvrdila studie ADVANCE, kdy těsná kontrola glykemie byl provázena 10% snížením kardiovaskulárních příhod. Bohužel podobná studie ACCORD měla při těsné kontrole významné snížení infarktů myokardu, provázené ale 35% zvýšením mortality. Vysvětlení je nejasné, pravděpodobně za zvýšenou mortalitou ve studii ACCORD je větší výskyt hypoglykemií.

- **Polypill:** Jedna tabletka obsahující pět účinných látek – ACE inhibitor, beta-blokátor, diuretikum, aspirin a statin – byla zkoušena v menší studii po dobu 12 týdnů [21]. Přestože zde byl určitý efekt, nepředpokládá se, že polypill se dostane do běžné klinické praxe.

Závěr

Jaké nové studie ještě potřebujeme?

1. Je léčba I. stupně hypertenze indikována u nemocných s nízkým kardiovaskulárním rizikem?
2. Je léčba I. stupně hypertenze indikována u seniorů a je u seniorů cílový tlak < 140/90 mm Hg?
3. Je u diabetiků, kardiaků a u nemocných po CMP indikována farmakologická léčba u vysokého normálního tlaku?
4. Jaký nejnížší krevní tlak je nejlepší?
5. Může úprava životního stylu snížit výskyt kardiovaskulárních komplikací?

Práce byla podpořena VVZ
MŠMT 0021 622 402.

Literatura

1. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei L et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–2158.
2. Task Force Members 2007. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
3. Widimský J. jr, Cifková R, Špinar J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Cor Vasa* 2008; 1: K3–23.
4. Widimský J. jr, Cifková R, Špinar J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů arteriální hypertenze verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2008; 1: 101–118.
5. Widimský J. Komentář k přehodnocení evropských doporučení léčby arteriální hypertenze. *Cor Vasa* 2010; 52: v tisku.
6. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C et al. The voltage of R wave in lead aVL improves risk stratification in hypertensive patients without ECG left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2009; 27: 1697–1704.
7. Sebestedt T, Jepsen J, Hansen TW et al. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure. *J Hypertens* 2009; 27: 1165–1171.
8. Inoue M, Maeda R, Kawakami H. Aortic pulse wave velocity predict cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. *Circ J* 2009; 72: 549–553.
9. Sleight P, Redon J, Verdecchia P et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009; 27 (Suppl 4): 16.

- 10.** Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NCI/BHS; 2006. www.nice.org.uk/CG034.
- 11.** Law MR, Morris JK, Wald NU. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular diseases: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectation from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: 1665–1683.
- 12.** Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipin or hydrochlorothiazide for hypertension in high risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428.
- 13.** Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.
- 14.** Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazidine as required. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- 15.** Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants in 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
- 16.** Blood pressure lowering trialist collaboration: Effect of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 238: 1121–1128.
- 17.** Mann JG, Schmieder RE, Dyal L et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomised trial. *Ann Intern Med* 2009; 151: 1–10.
- 18.** Peters R, Beckett N, Forrester F et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in Very Elderly Trial cognitive function assessment. *Lancet Neurol* 2008; 7: 683–689.
- 19.** GISSI-AF investigators: Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606–1617.
- 20.** Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta blocker treatment in heart failure: a meta analysis. *Eur Heart J* 2008; 29: 2669–2680.
- 21.** Indian Polycap Study (TIPS): Effects of polypill (polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II double blind randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1765–1772.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
www.fnbrno.cz
e-mail: jspinar@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 30. 12. 2009

www.praktickagyneekologie.cz