

Léčba hypertenze ve specifických situacích a v přítomnosti komorbidit

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Léčba hypertenze je převážně v péči praktika, jen občas je nutno vyhledat pomoc specialisty. Nicméně lékař první linie musí léčit nemocného, který má řadu přidružených chorob, která přináší svá specifika. Optimální terapeutický přístup k hypertonikovi ovlivňuje řada faktorů: věk, přidružené choroby, vlastní výše krevního tlaku, medikace komorbidit, spolupráce nemocného a řada dalších faktorů. Výběr nejvhodnějšího léku, který nejlépe přispěje ke zlepšení prognózy nemocného a současně bude dobře tolerován, pak závisí na odhalení a respektování těchto zákonitostí. Předložený souhrn ukazuje, jaké jsou současné názory na léčbu hypertenze u seniorů, diabetiků, nefrologických nemocných, kardiaků se srdečním selháním či s chlopenními vadami, na léčbu hypertenze v těhotenství či u nemocných s rezistentní hypertenzí nebo s hypertenzní krizí. Z daného výčtu se zdá, že léčba hypertenze bude takový „crux medicorum“, naštěstí však základní principy lze aplikovat na většinu situací a vystačíme s relativně málo léky. Nicméně i mezi běžně užívanými antihypertenzivy jsou významné rozdíly nejen mezi skupinami, ale i uvnitř skupin.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, farmakoterapie, diabetes mellitus, srdeční selhání, chlopenní vada, gravidita, rezistentní hypertenze.

Management of hypertension in specific settings and in the presence of comorbidities

The management of hypertension lies largely in the hands of the general practitioner, with an occasional need to seek the help of a specialist. However, the primary care physician must treat a patient who has many comorbidities with their own specific features. An optimal therapeutic approach to a hypertensive patient is determined by a number of factors: age, comorbidities, actual level of blood pressure, medications for comorbidities, patient compliance and numerous other factors. The selection of the most appropriate drug which will best contribute to improving the patient's prognosis and, at the same time, will be well tolerated, depends on recognizing and observing these factors. The present paper presents the current views on the management of hypertension in the elderly, diabetics, nephrological patients and cardiac patients with heart failure or valvular heart disease, and on the management of hypertension in pregnancy or in those with resistant hypertension or with hypertensive crisis. The above-mentioned may suggest that the management of hypertension is something of a puzzle for doctors; fortunately, however, basic principles can be applied to the majority of situations and relatively few drugs are required. Nevertheless, there are significant differences even among commonly used antihypertensive drugs not only between classes, but also within drug classes.

Key words: arterial hypertension, pharmacotherapy, diabetes mellitus, heart failure, valvular heart disease, pregnancy, resistant hypertension.

Med. praxi 2011; 8(12): 500–508

Hypertenze je nejdůležitějším „preventabilním“ rizikovým faktorem kardiovaskulárních chorob ve světě. Podle analýzy WHO umírá na choroby spojené s hypertenzí ve světě 7 miliónů lidí ročně. Pro srovnání na následky tabakizmu nebo hypercholesterolemie umírá ročně 5 miliónů lidí. Převážná většina těchto úmrtí spadá na aterosklerotické komplikace. V zemích našeho kulturně-ekonomického regionu se za posledních sto let přihodilo jen jedenkrát, že ateroskleróza nebyla nejvýznamnější příčinou úmrtí. Bylo to v roce 1918, kdy řádila pandemie španělské chřipky. Uvědomíme-li si, že v naší republice na tyto choroby denně zemře nebo je jimi invalidizován jeden plný airbus, pak skutečně musíme vynaložit veškeré úsilí tuto nepříznivou statistiku zvrátit.

Skutečně nepříznivý stav je nutno zdůraznit, jak doložila analýza studie MONICA či recentní výsledky studie STEP, pak hypertenze je v ČR dobře kontrolována pouze u pětiny všech hyperteniků a jen u třetiny těch, kteří o své cho-

robě vědí. Obdobně jsme na tom i s léčbou dyslipidemie – ve specializovaných interních a kardiologických ambulancích je dosahováno kontroly hladiny LDL-cholesterolu (< 3 mmol/l) v obecné populaci u necelé poloviny nemocných (46%) a u velmi rizikové populace, kde je nutno dosáhnout hodnoty LDL-C < 2 mmol/l, je situace stejná jako u hypertenze, cílových hodnot je dosahováno pouze u pětiny kardiaků.

Důvody neutěšeného stavu jsou jak rezervy na straně zdravotní péče, tak i nedostatečná informace a přezírání závažnosti situace z pohledu nemocného. Lékaři jsou si sice vědomi významu kontroly hypertenze, ale často v intervenci zůstávají v půli cesty a spokojují se s dosažením hodnot tlaku ještě v pásmu mírné hypertenze. Nicméně zkušenosti s léčbou hyperteniků, i výsledky studií ukazují, že velkou vinu nesou sami nemocní. Tlak médií na „zelený“ způsob života bez „chemie“, jen s „přírodními“ produkty vedou k nedůvěře k farmakoterapii a k omezení spolupráce. Jak jinak bychom vysvětlili recentní

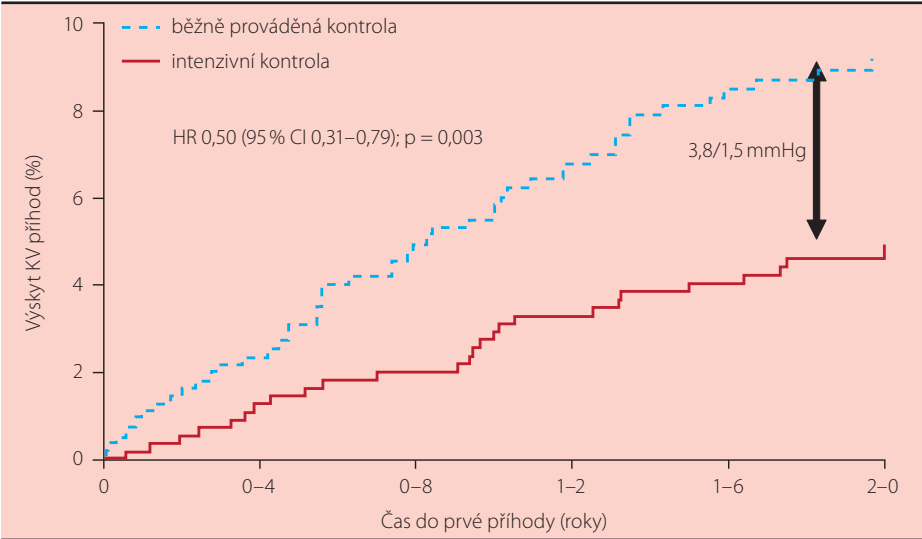
pozorování pracovníků z 1. LF UK v Praze, kteří při analýze spolupráce nemocných se špatně korigovatelnou hypertenzí zjistili velmi neuspokojivou spolupráci nemocných při stanovení hladin antihypertenziv v plazmě. Jedno až dvě antihypertenziva užívalo kolem 80% nemocných, podání tří léčiv vedlo k poklesu spolupráce na 54% a u více antihypertenziv dokonce jen na 40%. Zde nás čeká ještě mnoho práce. Nicméně není důvodu k pesimismu, i „malé“ zlepšení kontroly hypertenze může zásadním způsobem zlepšit prognózu (graf 1).

Tento přehled by měl shrnout současné názory na racionální léčbu hypertenze a zejména poukázat na specifika léčby hypertenika ve specifických situacích.

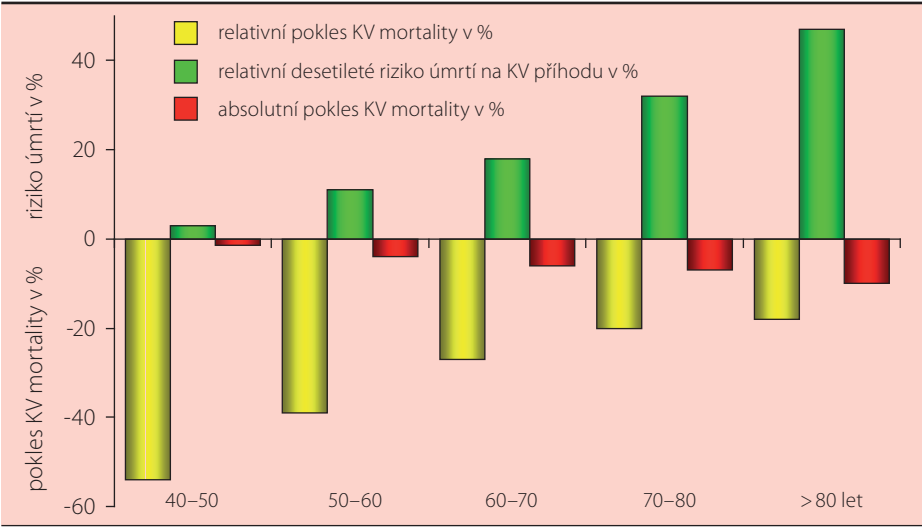
Léčba hypertenze u seniorů

Arteriální hypertenzí jsou postiženi zejména lidé starší. Zatímco v celé populaci je prevalence hypertenze kolem 35%, v šesté a vyšší dekádě výskyt závratně narůstá. S prodlužováním lidské-

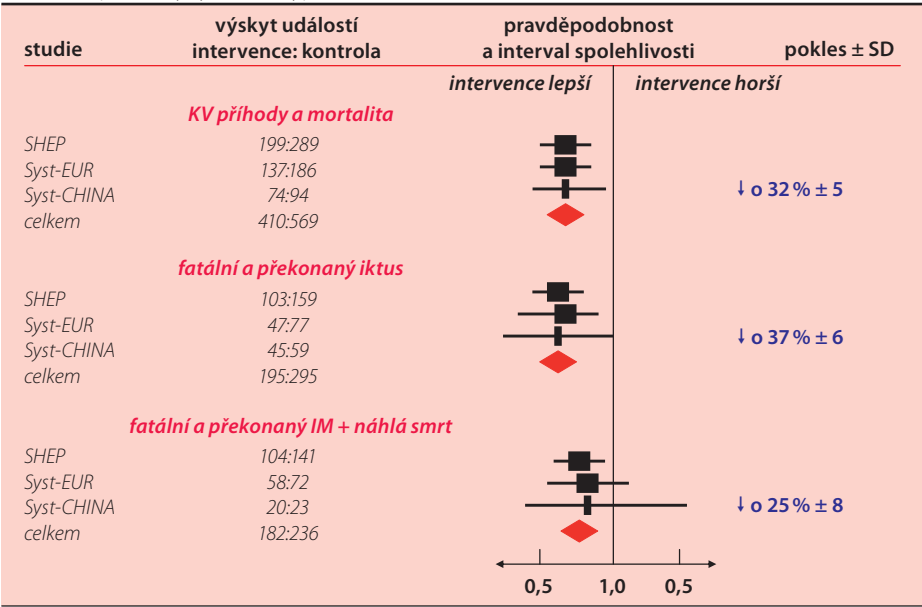
Graf 1. Intenzivní kontrola hypertenze snižuje výskyt KV chorob na polovinu proti kontrole obvyklé (podle 8)



Graf 2. Relativní pokles KV rizika při léčbě hypertenze se snižuje s věkem, díky stoupajícímu riziku se však absolutní pokles naopak zvyšuje



Graf 3. Dopad léčby systolické hypertenze u seniorů na kardiovaskulární morbiditu a celkovou mortalitu



ho věku a se stárnutím populace musíme počítat, že v ambulancích máme více než polovinu našich každodenních nemocných – hypertoniků. Otázka, zda léčit systolicko-diastolickou či izolovanou systolickou hypertenzi u seniorů, byla vyřešena během posledních dvou desetiletí. Bylo doloženo, že nemocní od sedmé věkové dekády, i starší 80 let, profitovali z antihypertenzní léčby více než nemocní mladší (graf 2). Potvrzeno bylo obecné pozorování, že čím větší riziko, tím větší je možno očekávat úspěch léčby. Relativní pokles mozkových příhod se v klinických studiích pohyboval mezi 27 až 42 %, souhrn všech srdečně-cévních příhod a celkové mortality klesal asi o třetinu (graf 3).

O tom, že hypertenzi máme léčit i ve věku nad 70 let není pochyb, jaká však jsou specifika léčby hypertenze u seniorů? Významnou etiopatogenetickou složkou je u staršího nemocného pokles pružnosti velkých cév a zvýšení cévní rezistence. Naopak u mladších hypertoniků hraje významnou roli zvýšený srdeční výdej, zatímco periferní rezistence bývá normální či jen mírně zvýšená. Z uvedených důvodů volíme po šedesátce přednostně léky snižující periferní rezistenci a udržující dostatečný srdeční výdej a průtok klíčovými orgány. Navíc v tomto věku již klesá citlivost k inzulinu a významně se zvyšuje výskyt diabetu 2. typu. Proto musíme dbát též na příznivý metabolický profil zvolených antihypertenziv.

Těmto požadavkům nejlépe odpovídají inhibitory ACE či sartany a blokátory kalciového kanálu. Ze skupiny inhibitorů ACE máme doklady o spolehlivém účinku zejména perindoprilu (Prestarium, Coverex, Prenessa aj.) a ramiprilu (Tritace, Amprilan, Ramil aj.). Analýzy mortality a morbidity z dat zdravotních pojišťoven z Kanady dokládají, že tyto dva inhibitory ACE mají výrazně lepší dopad na zlepšení prognózy než ostatní představitelé této skupiny (studie ONTARIO I a II). Další dva moderní inhibitory ACE – trandolapril a spirapril bohužel do analýzy vzaty nebyly. Pro preferenci perindoprilu a ramiprilu svědčí i doklad o příznivém prognostickém efektu obou inhibitorů ACE také u normotoniků (studie HOPE, EUROPA aj.). Z blokátorů receptoru AT₁, neboli sartanů jsou na našem trhu k dispozici především telmisartan (Micardis), valsartan (Diovan aj.) a losartan (Lozap, Loirista, Lakea aj.). Favoritem ve skupině je jistě telmisartan, jeho dlouhý účinek zajišťuje terapeutický efekt nejen při podávání jedenkrát denně, ale i při vynechání dávky. Doložen je obdobně příznivý efekt na prognózu v profylaxi KV příhod i u normotoniků, jako u ramiprilu (studie ONTARGET). Pro dobře doložený prognostický efekt, příznivý

metabolický účinek ve smyslu zlepšení inzulinorezistence, dobrou toleranci při relativně nízkých nákladech na léčbu jsou jak inhibitory ACE, tak sartany nejvhodnějšími léky k léčbě hypertenze u seniorů. Vždy volíme jen z jedné skupiny, kombinace inhibitorů ACE se sartany nepřináší zvýšení účinku, naopak zvyšuje riziko komplikací. Do kombinace jsou naopak výhodné blokátory kalciového kanálu či diuretika distálního tubulu. Současné přidání beta-blokátorů sice nemá aditivní antihypertenzní účinek (obě skupiny snižují aktivitu osy renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a má menší dopad na snížení výskytu iktu), ale u nemocných se srdečním selháním či s ischemickou chorobou srdeční je tato kombinace zcela na místě.

Ze skupiny blokátorů kalciového kanálu (BKK) volíme optimálně z dlouhodobě působících blokátorů dihydropyridinového typu, optimální vlastnosti má amlodipin (Agen, Cardilopin, Orcal, Zorem aj.). Pokud se po amlodipinu objeví perimaleolární edémy, není to důvod pro převedení na jiný BKK, ale pro redukci dávky či pro kombinaci s inhibitorem ACE, který významně riziko otoků snižuje. Riziko perimaleolárního edému je, při užití farmakoekvivalentních dávek, u všech BKK stejné. Pro podávání non-thienopyridinů – verapamilu a diltiazemu – máme sice oporu v klinických studiích, nicméně u seniorů je namísto se jim v indikaci léčby hypertenze vyhýbat. Důvodů je řada: prvním je častá zácpa, se kterou se setkáváme u verapamilu. Druhým je negativně inotropní a negativně dromotropní účinek, který může oběhový stav nemocného rovněž zkomplikovat a třetím důvodem je skutečnost, že jak verapamil, tak diltiazem jsou významnými inhibitory metabolismu řady léků (metabolizovaných CYP3A4 či přenášeny glykoproteinem P), které běžně u starších hypertoniků podáváme. Příkladem jsou některé statiny (zejm. simvastatin), antiarytmika, steroidní hormony, antibiotika či hypnotika.

Teoretický předpoklad preference inhibitorů ACE, sartanů či blokátorů kalciového kanálu má podporu v analýze výsledků klinických studií u téměř 150 tisíc nemocných. U nemocných do šesté věkové dekády byl ve studiích srovnávajících betablokátory s ostatními antihypertenzivy patrný mírný trend ve prospěch betablokátorů, naopak od sedmé dekády byl pozorován při léčbě betablokátory menší pokles mozkových příhod ve srovnání s novějšími antihypertenzivy (1).

Jak je tomu u seniorů s podáváním diuretik? Stále platí, že diuretika by neměla chybět v žádné trojkombinaci antihypertenziv. To znamená, že k blokádě RAAS a BKK přidáváme diuretikum,

které má optimální aditivní dopad na další pokles TK. V indikaci antihypertenze máme na výběr z jednoho ze tří diuretik – indapamidu (Indap aj. či fixní kombinace) 1,25 až 2,5 mg denně, chlorthalidonu (Amicloton) 12,5 až 25 mg denně či hydrochlorothiazidu (Hydrochlorothiazid či fixní kombinace), kdy nepřekračujeme udržovací dávku 25 mg denně. Je opakovaně doloženo, že diuretika, nejsou-li kombinována s inhibitory ACE či se sartany, mají negativní účinek na glycidový metabolismus. Abychom tento efekt minimalizovali, vždy volíme do kombinace s diuretikem inhibitory ACE či sartany a podáváme diuretika v nižších dávkách. Riziku navození deplece draslíku, které je u starších nemocných konzumujících málo zeleniny a ovoce reálné, se vyhneme kombinací s diuretiky šetřícími kalium (amilorid), s blokátory aldosteronových receptorů (spironolaktonem) nebo s inhibitory ACE či se sartany a častějšími kontrolami kalemie.

Beta-blokátory indikujeme u starších nemocných zejména, je-li hypertenze kombinována s ICHS, s chronickým srdečním selháním či s tachyarytmiemi. Dvojkombinaci beta-blokátorů s diuretiky se raději vyhneme pro potenciaci nežádoucího metabolického účinku. U rezistentních hypertoniků však do antihypertenzních „multi-koktejlů“ betablokátory s diuretiky bez obav užijeme. Při výběru beta-blokátoru volíme nejlépe z kardioselektivních bez významnější vnitřní sympatomimetické aktivity. Dále trváme na dlouhé době účinku a pro nižší výskyt centrálních nežádoucích účinků jsou výhodnější beta-blokátory hydrofilní – bisoprolol (Concor, Bivocor aj.) nebo betaxolol (Lokren, Betaxa aj.). Třetí ze silné trojky beta-blokátorů metoprolol (Betaloc, Egilok, Emzok, Vasocardin SR) je jistě též u seniorů vhodný, péče o nemocného však vyžaduje zvýšenou pozornost pro vyšší průnik lipofilního metoprololu do CNS, větší interindividuální variabilitu účinku a větší potenciál k lékovým interakcím (zejména s amiodaronem nebo s řadou antidepresiv, které jeho metabolismus inhibují).

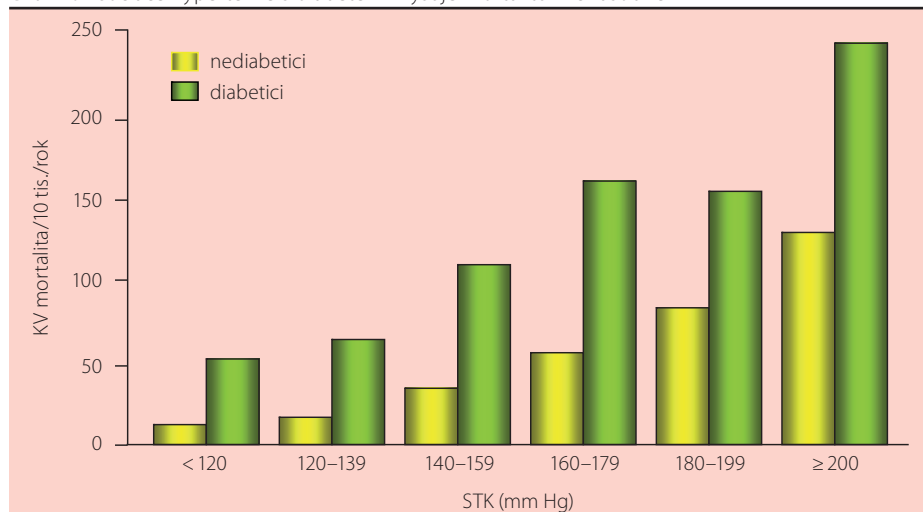
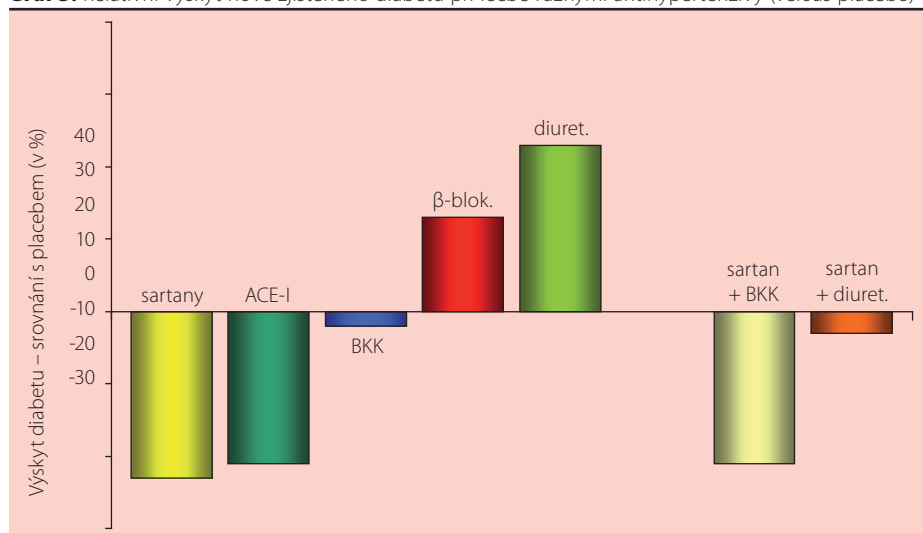
Paralelně s farmakoterapií je vhodné upravit životosprávu. Každý, kdo má zkušenosti s nemocnými „třetího věku“ však se mnou bude souhlasit, že dosáhnout větších úspěchů při změně zafixovaných životních návyků je iluzorní. Této skutečnosti si byl vědom již jeden ze zakladatelů světové hypertenziologie, prof. Vančura, když mladé lékaře důsledně nabádal, aby vyžadováním změny životního stylu u seniorů „nezploštili život nemocných“. Nicméně zdůraznění omezení nadměrného příjmu soli, nepřibývání na váze, zvýšení pohybové aktivity by mělo být pravidlem.

Shrneme-li, jak postupovat v léčbě hypertenze u seniorů, pak jistě budeme důsledně léčit hypertenzi k cílovým hodnotám pod 140/90. Léčbu povedeme šetrně, tak, aby se nemocný mohl na pokles tlaku adaptovat. Zpravidla proto volíme redukované, nejčastěji poloviční dávky antihypertenziv, než s jakými bychom zahajovali léčbu u mladších hypertoniků. U nemocných starších 80 let budeme velmi opatrní, zejména budeme hlídat známky poklesu perfuze CNS. Léčbu optimálně zahajujeme inhibitorem ACE či sartanem, podle komorbidit přidáváme blokátory kalciového kanálu (optimálně amlodipin) nebo diuretikum (optimálně indapamid či chlorthalidon). Při koincidenci hypertenze s ICHS či se srdečním selháním bude výhodné indikovat betablokátory. Důsledně se budeme vyhýbat poklesu systolického tlaku pod 110 mm Hg pro riziko poklesu prokrvení mozku, či diastolického tlaku pod 60 mm Hg, kdy hrozí riziko navození koronární hypoperfúze. Velkou výhodu skýtá užití fixních kombinací, omezení počtu tablet významně zvýší spolupráci nemocných.

Léčba hypertenze u diabetiků

Druhou velkou specifickou skupinou jsou hypertenici s diabetem, zpravidla s diabetem 2. typu, tj. nemocní s inzulinorezistencí a s dysfunkcí β -buněk, které nejsou schopny potřeby hyperinzulinemie dále kompenzovat. Hyperinzulinemie je zpravidla jen jednou metabolickou odchylkou v širší plejádě změn nazývaných souborně metabolickým syndromem. Nedílnou složkou tohoto zastřešujícího názvu je též hypertenze. Je dlouho známou pravdou, že diabetes a hypertenze mají obdobnou etiopatogenezi v hyperaktivitě regulačních mechanismů při vrozené dispoziici a nepříznivým životním stylem. Právě onen nepříznivý styl vedl velkého arabského filozofa Al-Azhrá před téměř miléním k prohlášení „*pro dlouhý život nic není škodlivější než dobrý kuchař a krásná konkubína*“.

Nemocní s diabetem 2. typu jsou výrazně ohroženi kardiovaskulárními chorobami. Přítomnost hypertenze toto riziko velmi významně zvyšuje (graf 4). Naopak dobrá kontrola hypertenze prognózu upravuje. Tak například ve studii UKPDS skupina diabetiků s intenzivní léčbou hypertenze měla, proti obdobné skupině s obvyklou léčbou hypertenze o 44% méně mozkových příhod, o 56% méně srdečního selhání a o 32% méně úmrtí na komplikace diabetu. Nelze se proto divit, že podskupina hypertoniků s diabetem nejvíce získá ze snížení tlaku na optimální hodnoty TK kolem 130/80 mm Hg. Tato hodnota vychází z velké meta-analýzy hy-

Graf 4. Asociace hypertenze s diabetem zvyšuje mortalitu 2–3násobně**Graf 5.** Relativní výskyt nově zjištěného diabetu při léčbě různými antihypertenzivy (versus placebo)

pertenzních studií u diabetiků, hodnoty se mírně zvedly proti předchozím doporučením.

Diabetes mellitus 2. typu je provázen chronickou hyperaktivací osy renin-angiotenzin-aldosteron. Tato aktivace s sebou nese vyšší riziko hypertenze, remodelace a dysfunkce levé komory a cévních stěn, prokoagulační stav, potencuje vývoj a progresi nefropatie, retenci tekutin, závažné arytmie či srdeční selhání. Proto právě u diabetiků je výhodné RAAS inhibovat. Řada klinických studií (GISE-3, TRACE aj.) dokumentovala, že diabetici z blokady profitují více nežli nediabetici; pozorován byl téměř 50 % pokles výskytu náhlé smrti, recidivy infarktu či srdečního selhání proti obdobně léčeným nediabetikům.

Z uvedených důvodů jsou u diabetiků léky první volby farmaka blokující systém renin-angiotenzin-aldosteron, tedy inhibitory ACE, sartany či nová skupina inhibitorů reninu (jediným registrovaným přípravkem je zatím aliskiren). Důvodů pro blokadu RAAS je více, předně všechny tyto lékové skupiny zlepšují kontrolu

diabetu, snižují výskyt diabetu v rizikové populaci a opoždují výskyt některých diabetických i kardiovaskulárních komplikací u diabetiků. Jednoznačně doložen je efekt všech tří skupin u diabetické nefropatie. Pro výběr optimálního inhibitoru ACE či sartanu platí pravidla uvedená v léčbě seniorů. Při volbě mezi inhibitory ACE a sartany volím zpravidla první inhibitor ACE (perindopril či ramipril). Důvodem je nejen nižší cena, ale i mírně větší antihypertenzní účinek a výraznější dopad na zlepšení funkce levé srdeční komory. U nemocných s rizikem nízké spolupráce při případných nežádoucích účincích volím pro nízký výskyt nežádoucích účinků jako první sartan (optimálně telmisartan). V úvahu můžeme vzít i skutečnost, že telmisartan, podobně jako losartan, má mírný urikosurický efekt a v rámci metabolického syndromu bývá přítomna hyperurikemie (13).

Do kombinace jsou pro diabetiky výhodné zejména metabolicky neutrální blokátory kalciového kanálu, opět optimálně amlodipin.

Pro verapamil a diltiazem platí stejná omezení uvedená u léčby seniorů.

Také u diabetiků, není-li dvojkombinace inhibice blokady RAAS s BKK dostatečně účinná, indikujeme jako další antihypertenzivum diuretikum. Vzhledem k tomu, že diuretická léčba stimuluje volumo-, chemo- i osmoreceptory v juxtaglomerulárním aparátu ledvin, je léčba prováděna hyperaktivací RAAS s následnou inzulinorezistencí při snížené nabídce glukózového transportéru GLUT-4. Čím větší aktivace RAAS, tím větší riziko inzulinorezistence. Proto se vyvarujeme vyšších dávek diuretik a všude, kde není kontraindikace, volíme nejprve inhibitory ACE či sartany k potlačení dopadu hyperaktivace RAAS a pak teprve přidáme diuretikum (graf 5). Při volbě konkrétního diuretika vybíráme z chlorthalidonu, hydrochlorothiazidu či indapamidu. Optimálně zvolíme indapamid. Jak ukázala tříměsíční studie u diabetiků s hypertenzí, neměl indapamid v monoterapii v dávce 1,5 mg denně negativní dopad na lipidový metabolismus (2). Také velká meta-analýza studií s fixní kombinací perindoprilu s indapamidem neprokázala jakýkoliv negativní dopad na glycidový či lipidový metabolismus (3).

Poslední ze základní řady antihypertenziv jsou beta-blokátory. Při jejich výběru u diabetika bychom měli respektovat, že většina betablokátorů navodí inzulinorezistenci. Stimulace adrenergických receptorů β navodí glykogenolýzu a glukoneogenezi. Oba účinky zvyšují glykemii a přispívají k inzulinorezistenci. Naopak blokáda receptorů α a $\alpha+\beta$ snižuje periferní cévní rezistenci, stimuluje sekreci inzulínu a inhibuje glykogenolýzu, tedy glykemii snižuje. Karvedilol (Dilatrend, Atram aj.), neselektivní blokátor adrenergických receptorů α a β tak negativní metabolický efekt nemá a naopak citlivost k inzulínu zvyšuje. Rozdílné chování β - a $\alpha+\beta$ -blokátorů na glycidový metabolismus má význam při výběru blokátoru adrenergických receptorů u diabetiků. Karvedilol s pozitivním účinkem na inzulinorezistenci se nabízí jako beta-blokátor první volby u diabetiků. Velké klinické studie dokumentují zlepšení kontroly diabetu při léčbě hypertenze karvedilolem (studie GEMINI) a naopak zhoršení kontroly při podávání metoprololu. Obdobně je doložen při léčbě karvedilolem nižší výskyt diabetu (studie COMET). Dále jsou k dispozici dva beta-blokátory s neutrálním dopadem na inzulinorezistenci – vazodilatačně působící nebivolol (Nebilet) či celiprolol (Tenoloc).

Při užití beta-blokátorů u diabetika léčeného inzulínem či sekretagogy je nutno upozornit na riziko omezené manifestace příznaků hypo-

glykemie navozených akutní adrenergní aktivací (opocení, excitace, vazokonstrikce aj.). Bohužel toto „maskování“ příznaků je typičtější pro ne-selektivní beta-blokátory a alfa- a betablokátory, proto s touto skutečností musíme počítat právě u jinak výhodného karvedilolu.

Z druhé řady antihypertenziv lze u diabetika do kombinací především užít centrálně působící antihypertenziva rilmenidin (Tenaxum aj.) či moxonidin (Cynt aj.), která navodí stimulaci imidazolinových receptorů ve vazomotorickém centru prodloužené míchy. Tím výrazně snížíme sympatickou aktivitu: klesá periferní rezistence, klesá výdej reninu a vazopresinu. Oba léky mají relativně málo nežádoucích účinků, jsou proto výhodné do kombinací po vyčerpání základní řady antihypertenziv. Podobně jsou u diabetiků výhodné alfa-blokátory (prazosin, doxazosin, terazosin), jejich užití u hypertenze je bohužel omezeno na internisty a kardiology, proto dáváme přednost alfa- a beta-blokátoru karvedilolu.

Rovněž u nemocných s metabolickým syndromem volíme s výhodou inhibitory ACE, sartany či blokátory kalciového kanálu. Naopak β-blokátory (s výjimkou výše uvedených) a diuretika (bez předchozí blokády RAAS) jsou méně vhodné pro jejich negativní metabolický účinek. Rovněž nemocní s prediabetem či s rizikem diabetu získávají z léčby inhibitory ACE či sartany, výskyt přechodu do fáze diabetu klesá při této léčbě o třetinu (4).

Léčba hypertenze u nemocných s dyslipidemií

Až polovina hypertoniků má rovněž dyslipidemii. Tuto okolnost musíme rovněž zvážit při výběru, našťastí zásady volby antihypertenziv při dyslipidemii se příliš neliší od obecných pravidel. Jaký bude výběr optimálních antihypertenziv v této situaci? Víme, že beta-blokátory mohou zhoršit hypertriglyceridemii, proto volíme i v této indikaci z metabolicky neutrálních antihypertenziv, tj. z inhibitorů ACE, sartanů a blokátorů kalciového kanálu. Je-li kombinace jednoho z léků inhibujících osu RAA s blokátorem kalciového kanálu nedostatečná v kontrole hypertenze, pak bychom měli volit přednostně diuretikum, či při ischemické chorobě srdeční beta-blokátor nebo při srdečním selhání alfa- a betablokátor karvedilol.

Zajímavé jsou závěry z post-hoc (předem nedefinované) analýzy dvou velkých statinových studií (REGRESS a ASCOT-LLA) svědčící pro příznivý efekt komedikace blokátorů kalciového kanálu, zejména amlodipinu, se statiny na ovliv-

Tabulka 1. Dopad jednotlivých skupin antihypertenziv na osu RAA, sympatickou aktivitu a na inzulínorezistenci (↑ – zvýšení aktivity, ↓ – snížení aktivity, ↔ bez efektu na aktivitu)

léková skupina	ovlivnění aktivity sympatiku	ovlivnění aktivity osy RAA	ovlivnění citlivosti k inzulínu
inhibitory ACE	↓	↓↓↓	↑↑↑
blokátory rec. AT ₁ (sartany)	↓	↓↓↓	↑↑
inhibitory reninu	↓	↓↓↓	↑↑
blokátory kalc. kanálu	↔ (krátkodobé ↑)	↔	↔
β-blokátory	↓↓↓	↓	↓
α+β-blokátory	↓↓↓	↓	↑
α-blokátory	↓	↔, ↓	↑
centrální sympatolytika	↓	↓, ↔	↑, ↔
diuretika	↑	↑↑	↓↓
diuretika + inhibitory ACE	↓	↓↓↓	↑↑

nění prognózy nemocných (5). Pozorován byl více než trojnásobný pokles výskytu kardiovaskulárních příhod při kombinaci atorvastatinu s metabolicky neutrálními antihypertenzivy amlodipinem a perindopilem proti komedikaci téhož statinu s diuretikem a beta-blokátorem (pokles příhod o 54 %, resp. o 17 %).

Léčba hypertenze u nemocných s manifestací chorob na bázi aterosklerózy

Další velkou skupinou jsou nemocní s orgánovým onemocněním na podkladě aterosklerózy, tj. s ischemickou chorobou srdeční, s cerebrovaskulárním postižením či s ischemickou chorobou dolních končetin. U nemocných s anginou pectoris je výhodná kombinace beta-blokátoru s blokátorem kalciového kanálu, optimálně s amlodipinem, která vedle antihypertenzního účinku sníží výskyt stenokardií a zlepší toleranci zátěže. Pozitivní dopad na prognózu nemocných s chronickými formami ICHS, zejména po infarktu myokardu, mají nejen beta-blokátory, ale i inhibitory ACE (konkrétně perindopril a ramipril) nebo sartan – konkrétně telmisartan. Jako optimální volbou antihypertenziv při ICHS se z tohoto hlediska jeví kombinace inhibitorů ACE (optimálně perindoprilu či ramiprilu) nebo sartanu (optimálně telmisartanu) s beta-blokátorem (optimálně bisoprololem, betaxololem či metoprololem ve formě ZOK) a blokátorem kalciového kanálu dihydropyridinové řady (optimálně amlodipinu). Komedikaci beta-blokátoru s verapamilem či diltiazemem se raději vyhneme pro riziko síňo-komorových převodních bloků.

U nemocných po iktu nebo po tranzitorní mozkové ischemii (TIA) budou antihypertenzivem první volby opět inhibitory ACE (event. sartany), zpravidla v kombinaci s blokátory kalciového kanálu či s diuretiky thiazidového typu

nebo s indapamidem. Na rozdíl od nemocných s ischemickou chorobou srdeční volíme beta-blokátory až do multikombinace antihypertenziv. Je totiž doložen menší profylaktický účinek beta-blokátorů v profylaxi mozkových příhod i jejich recidiv. Velmi opatrní musíme být v léčbě hypertenze u nemocných s akutní a subakutní mozkovou příhodou. Rozhodně je nutno se vyvarovat poklesu tlaku s následnou hypoperfuzí hraničních oblastí kolem ischemického ložiska. Doporučovány jsou hodnoty systolického tlaku 150–170 a diastolického tlaku 100–110 mmHg, tedy významně vyšší než-li u nemocného s chronickými formami cerebrovaskulárního postižení. Při akutní ischemické či hemoragické mozkové příhodě tak opatrně podáváme antihypertenziva až od krevního tlaku 170–180/100–105 a vyšších.

Také u nemocných s ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK), s klaudikacemi či s asymptomatickou, dáváme přednost vazodilatačně působícím blokátorům kalciového kanálu, inhibitorům ACE či sartanům. Diuretika a beta-blokátory volíme opět až do multikombinací. S dříve popisovaným vazospastickým efektem (syndrom chladných nohou), typickým pro ne-selektivní beta-blokátory, se dnes u blokátorů vysoce kardioselektivních často nesetkáváme.

Léčba hypertenze u nemocných se srdečním selháním

Řada hypertoniků má manifestní či latentní insuficienci levé srdeční komory. Za této situace jsou výhodná antihypertenziva významně zlepšující kvalitu života i prognózu těchto nemocných: beta-blokátory či lépe kombinovaný alfa- a beta-blokátor – karvedilol, inhibitory ACE a inhibitory aldosteronových receptorů spironolakton (Verospiron aj.), ev. lépe tolerovaný, ale nákladnější eplerenon (Inspra). Všichni nemocní

s levostranným selháním (tj. i s asymptomatickým či mírně symptomatickým) by měli být léčeni trojkombinací výše uvedených antihipertenzních skupin. Kombinace beta-blokátorů s inhibitory ACE u všech stadií srdečního selhání je běžnou praxí, efekt blokátorů aldosteronových receptorů i u mírně symptomatického selhání byl doložen teprve recentně (studie EMPHASIS-HF). Efekt sartanů při srdečním selhání je významně menší, proto jejich aplikaci rezervujeme jen pro pacienty netolerující inhibitory ACE. Budeme-li volit betablokátor, pak karvedilol je kontraindikován – díky své nízké selektivitě – u bronchitiků a astmatiků, dále díky svému vazodilatačnímu efektu je nutno počítat s větším poklesem tlaku, a není proto vhodný u nemocných se sklonem ke kolísání tlaku a k hypotenzii.

Je-li přítomna retence tekutin, pak u méně významné retence volíme diuretika distálního tubulu (indapamid, chlorthalidon či hydrochlorothiazid), nebo u významné retence, jako je plicní městnání či masivnější otoky, kličková diuretika, zejm. furosemid (Furon, Furosemid forte aj.). Obě skupiny se nebojíme kombinovat, efekt se významně potencuje, je proto lépe volit menší dávky furosemidu například s hydrochlorothiazidem, než volit megadávky samotného furosemidu.

Velmi přísně jsou kontraindikovány při srdečním selhání non-dihydropyridonové blokátory kalciového kanálu – verapamil a diltiazem. Díky jejich významnému negativně inotropnímu (kardiodepresivnímu) účinku dochází ke zhoršení funkce levé komory a dokumentováno je i zhoršení prognózy nemocných. Obdobně se vyhýbáme centrálně působícím antihipertenzivům – moxonidinu a per analogiám je nutná opatrnost i u rilmenidinu. Důvodem je zvýšení mortality nemocných se sníženou funkcí levé komory při léčbě moxonidinem (studie MOXCOM).

Léčba hypertenze u nemocných s chlopenními vadami či s fibrilací síní

Velmi zajímavá a málo diskutovaná je otázka optimálního výběru antihipertenziva při kominci hypertenze s chlopenními vadami. Problematika je důležitá, neboť změny v srdeční frekvenci či tlaku v levé síni ovlivní plnění levé komory u mitrálních vad, u aortálních vad naopak podceňujeme riziko koronární hypoperfuze při poklesu diastolického tlaku navozeného vazodilatací. U nemocných s mitrální stenózou jsou výhodné beta-blokátory, prodloužení diastoly totiž zlepší plnění levé komory

a klesá plicní kongesce. Opatrně však titrujeme diuretika, snížení tlaku v levé síni může naopak plnění komory omezit. Při mitrální insuficienci volíme mezi inhibitory ACE, sartany, blokátory kalciového kanálu či diuretiky. Tato léčba může snížit městnání v malém oběhu a zvýšit srdeční minutový výdej.

Problematický je výběr antihipertenziv u stenózy aortální chlopně. Velmi opatrně titrujeme inhibitory ACE, β -blokátory a diuretika, hlídáme, aby nedošlo k poklesu diastolického tlaku s koronární hypoperfuzí. Z tohoto hlediska nepodáváme vyšší dávky blokátorů kalciového kanálu. Naopak u aortální insuficience jsou vazodilatacia typu blokátorů kalciového kanálu či inhibitorů ACE výhodná – zlepšují srdeční výdej a klesá plicní kongesce. Přísně však hlídáme, aby nedošlo k nežádoucímu poklesu diastolického tlaku. Pro riziko zvýraznění regurgitace při prodloužení diastoly nepodáváme u aortální insuficience raději beta-blokátory.

Řada chlopenních vad, zejména vady mitrálního ústí jsou spojeny s dilatací síní a s rizikem vzniku fibrilace síní. Vzhledem k tomu, že inhibitory ACE i sartany snižují riziko remodelace a dilatace srdečních oddílů a předpokládá se snížení vzniku fibrilace či flutteru síní, je výhodné k léčbě hypertenze u nemocného s mitrální či trikuspidální vadou volit jedno z antihipertenziv blokujících systém RAA. U nemocných s paroxysmální fibrilací síní je naopak výhodné ke snížení krevního tlaku volit antihipertenziva zvyšující pravděpodobnost udržení sinusového rytmu, výhodné jsou zde beta-blokátory. U hyperteniků s fibrilací síní s rychlejší odpovědí komor jsou vhodná antihipertenziva prodlužující síňo-komorové vedení, konkrétně beta-blokátory či verapamil, případně jejich kombinaci.

Léčba hypertenze u nemocných s nefropatiemi

Kardiovaskulární onemocnění jsou nejčastější příčinou úmrtí u nemocných s chronickými chorobami ledvin. Přidružená renální nedostatečnost na druhé straně výrazně (tj. asi o třetinu) zhoršuje prognózu nemocných s různými formami ICHS či se srdečním selháním. Proto úspěšná léčba hypertenze při renálním postižení je velmi důležitá a je vhodné uvést její specifika.

Léky první volby jsou inhibitory ACE, sartany či jejich kombinace. Je opakovaně doloženo zpomalení progresu renálního selhání různé etiologie a pokles proteinurie při blokádě RAAS u nefropatií diabetické i nediabetické etiologie

(studie MICRO-HOPE, IRMAI, RENAAL, IDNT aj.) (4, 6). Při užití inhibitorů ACE či sartanů u různě pokročilého renálního selhání musíme respektovat několik pravidel: Léčba inhibitory ACE či sartany je spojena s retencí draslíku, kalemie zpravidla stoupá asi o 0,5 až 1,0 mmol/l; renální selhání se přitom vyznačuje také sklonem k hyperkalemii. U nemocných s nefropatií proto hlídáme hladinu kalie, její zvýšení by mělo být signálem k redukci dávky inhibitoru ACE nebo sartanu a k přidání kličkového diuretika vyplavujícího draslík. Podobně kontrolujeme po nasazení léčby renální funkce. Dilatace vasa efferens vede k poklesu intraglomerulárního filtračního tlaku a často se setkáme s mírným vzestupem kreatininemie. Nicméně zvýšení o 30–40 % není pokládáno za kontraindikaci pokračování v léčbě. Vzestup je reverzibilní a neodráží progresi nefropatie, naopak pokles intraglomerulárního tlaku a úprava endotelu vede ke zpomalení deteriorace renálních funkcí. Výraznější pokles glomerulární filtrace by měl být signálem k pátrání po případné stenóze renální tepny či k volumové depleci. Do kombinace s inhibitory ACE či se sartany preferujeme diuretika, při zachovaných renálních funkcích thiazidová, v pokročilejších fázích choroby kličková (furosemid). Ve všech fázích postižení ledvin můžeme s výhodou podat též blokátory kalciového kanálu.

Léčba hypertenze v těhotenství

Velmi důležitá je problematika léčby hypertenze v těhotenství. Nutno předeslat, že specifika a úskalí vedou k doporučení ponechat vedení léčby specializovaným odborníkům. To platí zejména, pokud se objeví hypertenze v průběhu gravidity. Z farmakologických postupů je klasickým lékem α -methyldopa (Dopegyt). Její dostupnost je, díky vyřazení ze systému úhrad, výrazně omezena. Nicméně v těhotenství je možno bezpečně podat též blokátory kalciového kanálu a beta-blokátory či α , β -blokátor – karvedilol. Naopak inhibitory ACE a sartany jsou v graviditě přísně kontraindikovány pro jejich teratogenní efekt. Ten se objevuje, na rozdíl od jiných teratogenů, až v pozdějších stádiích gravidity, riziko výrazněji stoupá od druhého trimestru, nicméně je popsán i malý vzestup rizika již v trimestru prvním.

U těhotných žen s chronickou hypertenzí, které jsou dlouhodobě léčeny diuretiky, není nutno tuto léčbu přerušit. Při nově vzniklé hypertenzi však diuretika nenasazujeme. K léčbě hypertenze vzniklé v průběhu gravidity či při

graviditě u hypertoničky volíme především beta-blokátory a blokátory kalciového kanálu dihydropyridinové řady, event. v kombinaci s α -methyldopou. Optimálním postupem je vedení léčby svěřit do rukou specializované poradny, o její dostupnosti bývá zpravidla informován příslušný porodník. Není-li poradna pro léčbu hypertenze v graviditě dostupná, předáme nemocnou do péče kardiologa či internisty se zkušeností s takovou léčbou.

Léčba rezistentní hypertenze

Specifickou léčbu má také rezistentní hypertenze. Ta je definována přetrváváním vysokého tlaku (tj. 140/90 mm Hg a vyšším) při léčbě plnou dávkou nejméně tří antihypertenziv různých skupin (z nichž jedním je diuretikum) při dobré spolupráci nemocného, tj. za předpokladu pravidelného užívání léku (7). V takovéto situaci je důležité nejprve omezit faktory, které snižují efekt léčby. Samozřejmostí je snaha o redukci nadváhy (více než polovina nemocných s rezistentní hypertenzí jsou výrazně obézní), dále prověřujeme faktory, které působí proti účinku antihypertenziv – tak působí zejména nesteroidní antirevmatika (ibuprofen, diklofenak, indometacin aj.). Proto u hypertoničky vždy volíme v případě bolestivých muskuloskeletálních afekcí přednostně analgetika, zejména paracetamol. Z exogenních vlivů rovněž negativně působí pravidelná konzumace alkoholu (mírný vzestup tlaku pozorován od dávky 30 g, významný od 100 mg absolutního alkoholu denně). Konečně vyšší přísun natria u osob s tendencí k přesolování může rovněž vést k rezistenci. Ta je daleko častější u nemocných se snížením renálních funkcí (s kreatininem nad 140 mmol/l), kdy přestávají působit tiazidová diuretika a kdy je musíme zaměnit za diuretikum kličkové (furosemid).

Léčbu při rezistenci revidujeme a přednostně volíme kombinaci z první řady antihypertenziv – dlouhodobě působící inhibitor ACE v plné dávce (perindopril, trandolapril, spirapril či ramipril) nebo při intoleranci dlouhodobě působící sartan (telmisartan), ev. krátko- či střednědobě působící sartany (losartan či valsartan) dvakrát denně. Obě skupiny vzájemně nekombinujeme, není aditivní efekt. K inhibici RAAS přidáváme blokátor kalciového kanálu (optimálně amlodipin, event. neuvažujeme-li o léčbě beta-blokátorem verapamil v dostatečně retardované formě, např. Isoptin SR) a diuretikum distálního tubulu (optimálně chlorthalidon do dávky 25 mg denně či indapamid do dávky 2,5 mg denně). Teprve jako čtvrtý lék přidáváme beta-

blokátor či alfa a betablokátor. Při jejich výběru se řídíme zásadami výše uvedenými výše. Je-li jako komorbidita přítomna ischemická srdeční choroba, pak beta-blokátory volíme spolu s inhibicí RAAS na čelném místě. Nedojde-li ani nyní ke kontrole hypertenze a jsme-li přesvědčeni o dobré spolupráci s nemocným, jsou dobré zkušenosti s přidáním centrálně působících léků typu rilmenidinu, moxonidinu či centrálně i periferně působícího urapidilu (Ebrantil) nebo periferních α -blokátorů (prazosin, doxazosin, terazosin aj.). Velmi dobré a málo využívané jsou zkušenosti s inhibitory aldosteronových receptorů (spironolaktonu) u rezistentní hypertenze, jejich podání lze v každém případě doporučit.

Současně s úpravou léčby intenzivně pátráme po sekundární příčině hypertenze, obtížně korigovatelná hypertenze bývá často sekundární (renální, hyperaldosteronismus, Cushingův syndrom, feochromocytom, koarktace aorty aj.). Nelze dostatečně zdůraznit, že jednou z nejčastějších příčin rezistence, spíše však pseudorezistence je nedostatečná spolupráce nemocného. Specializované ambulance (např. ve VFN v Praze) mají již k dispozici spolehlivé určení hladin jednotlivých antihypertenziv či jejich metabolitů. Překvapivě velký výskyt nespolečné ve skupině „rezistentních“ hypertoničků je smutným faktem.

Léčba hypertenzní krize

Hypertenzní krize je akutní život ohrožující stav při náhlém vzestupu krevního tlaku nad 200 až 220 mmHg systolického a 120 až 130 mmHg diastolického tlaku. Tento vzestup může vést ke kritické vazokonstrikci snižující mozkovou perfuzi či perfuzi ostatními životně důležitými orgány a k zatížení levé srdeční komory s rizikem akutního selhání. Klinickým korelátorem je encefalopatie, poruchy zraku, závratě, zvracení, zmatenost, dušnost až plicní edém, stenokardie či renální selhání. Léčba hypertenzní krize vyžaduje velmi aktivní přístup. Léčbu zahajujeme v terénu podle dostupných možností rychle působícím antihypertenzivem. V ordinaci bývá k dispozici perorální enalapril (Enap aj.), kaptopril (Tensiomin) či furosemid (Furon), všechny léky mají rychlý nástup účinku a jsou vhodné k akutní aplikaci. Vhodný je též nitroglycerin či isosorbit dinitrát podaný sublinguálně či inhalačně. Současně zajišťujeme převoz do nemocnice, optimálně na jednotku intenzivní péče. Zde bývají dosažitelná antihypertenziva k parenterální aplikaci. Do této skupiny patří nitrožilně podávaný

nitroprusid (Nipruss), enalapril (Enap i. v.), furosemid (Furorese inj.), rychle působící beta-blokátor esmolol (Brevibloc) nebo parenterálně dostupný α + β -blokátor labetalol (Trandate). Alternativou nitroprusidu je opakované podání nitroglycerinu (Perlinganit) či isosorbit dinitrátu v infuzi. Řada léků doporučovaná v minulosti – např. nifedipin či isradipin v netařdované formě – již dostupná není. Na specializovaném oddělení zahajujeme zpravidla kombinací výše zmíněných antihypertenziv, o konkrétním přípravku rozhodneme podle stavu nemocného, tj. přítomnosti komorbidit, sympatikotonie a rychlosti odpovědi na léčbu. Během prvních hodin se snažíme snížit diastolický tlak na hodnoty pod 110 mm Hg a systolický pod 180 mm Hg a stabilizovat stav. Poté již volíme méně razantní přístup.

Lékem volby u hypertenzní encefalopatie je nitrožilně podaný labetalol s nitrátem, event. blokátorem kalciového kanálu. Je-li hypertenzní krize komplikována akutním selháváním levé komory, je výhodné urgentně snížit periferní rezistenci a zvolit infuzní aplikaci nitrátů (nitroprusid, isosorbit-dinitrát či nitroglycerin) v kombinaci s kličkovým diuretikem (nejlépe furosemidem). Naopak při známkách koronární insuficience se stenokardiemi či s tachyarytmiemi volíme výše uvedené nitráty v kombinaci s beta-blokátory v nitrožilní formě (labetalol, esmolol či metoprolol). Obdobný přístup vyžaduje disekující aneuryzma aorty. Je-li krize komplikována renálním selháním, pak jsou výhodná centrálně působící antihypertenziva, zejména urapidil, často v kombinaci s kličkovým diuretikem, event. s eliminačními extrakorporálními postupy (dialýza, hemofiltrace).

Tento přehled byl sice zaměřen na specifika farmakoterapie, nicméně u všech „odstínů“ hypertenze je nedílnou součástí léčby úprava životosprávy. Vysvětlíme nemocnému potřebu redukce nadváhy, zvýšení fyzické aktivity, abstinenci kouření a dietní opatření. Jaký můžeme očekávat efekt při zásahu do životosprávy? Dietní opatření (preferenční zeleniny a omezení příjmu nasycených tuků, sodíku a alkoholu) vede k poklesu TK o 10–20 mm Hg. Snížení hmotnosti, resp. optimalizace váhy, je sledováno poklesem TK o 5–20 mmHg na každých 10 kg redukce nadváhy. Zvýšení fyzické aktivity (minimálně 30 min chůze denně) redukuje tlak o dalších 5–10 mm Hg. U nemocných s vyšším normálním tlakem či s hraniční hypertenzí režimovými opatřeními často dosáhneme optimalizace tlaku. V praxi se však daleko častěji setkáváme s potřebou snížit tlak daleko více, než můžeme očekávat od úpravy životosprávy. V rozhodující většině případů proto vo-

líme již od počátku farmakoterapeutický přístup a režimová opatření jsou jen jedním kamínkem v mozaice komplexní léčby.

Závěrem nelze než velmi důrazně připomenout potřebu vysvětlit nemocnému rizika neléčené hypertenze i úskalí léčby a dosáhnout tak dobré motivace nemocného. Neboť pouze poučený hypertonik optimálně spolupracuje.

Literatura

1. Khan M, et al. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*. 2006; 174(12): 1737–1742.
2. Kuo SW, et al. Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes *Am J Hypertens*. 2003; 16(8): 623–628.
3. Kang S, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of a fixed, low-dose perindopril-indapamide combination as first-line treatment of hypertension. *Clin Ther*. 2004; 26(2): 257–270.
4. MacKinnon M, et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49(3): 497.
5. Sever PS, et al. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *J Hypertens*. 2009; 27(5): 947–954.
6. Norris S, et al. Drug Class Review: Direct Renin Inhibitors, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin II Receptor Blockers: Final Report [Internet].
7. Moser M, et al. Resistant or difficult-to-control hypertension, *N Engl J Med*, 2006; 355: 385–392.
8. Verdecchia P et Cardio-Sis investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2009 15; 374(9689): 525–533.
9. Stamler J. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993; 16(2): 434–444.
10. Stump CS, et al. Effect of antihypertensive agents on the development of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81(6): 796–806.
11. Elliott WJ, et al. Incident diabetes in clinical trials of anti-hypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007; 369(9557): 201–207.
12. Bramlage P, et al. Metabolic effects of an AT1-receptor blockade combined with HCTZ in cardiac risk patients: a non interventional study in primary care. *BMC Cardiovasc Disord*. 2008; 8: 30.
13. Iwanaga T, et al. Concentration-dependent mode of interaction of angiotensin II receptor blockers with uric acid transporter. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007; 320(1): 211–217.

Článek přijat redakcí: 7. 9. 2011

Článek přijat k publikaci: 23. 9. 2011

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.
Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha
Ruská 87, 110 00 Praha 5
jbult@lf1.cuni.cz

