

## DOPORUČENÉ POSTUPY

Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze - verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi

J. Widimský jr.<sup>1</sup>, J. Filipovský<sup>2</sup>, J. Ceral<sup>3</sup>, R. Cífková<sup>4</sup>, A. Linhart<sup>5</sup>, V. Monhart<sup>6</sup>, H. Rosolová<sup>2</sup>, J. Seidlerová Mlíková<sup>2</sup>, M. Souček<sup>7</sup>, J. Špinar<sup>8</sup>, <sup>9</sup>V. Tesař, J. Vítovec<sup>10</sup>,  
T. Zelinka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

<sup>2</sup>II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

<sup>3</sup>I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta doc. Štásek CSc., FESC, FACC

<sup>4</sup>Centrum kardiovaskulární prevence 1. lékařské fakulty UK Thomayerovy nemocnice Praha, vedoucí centra prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.

<sup>5</sup>II. interní klinika - klinika kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC

<sup>6</sup>Interní klinika 1. lékařské fakulty UK a ÚVN Praha, přednosta prof. MUDr. Miroslav Zavoral, PhD.

<sup>7</sup>II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

<sup>8</sup>Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr., Jindřich Špinar, CSc., FESC

<sup>9</sup>Nefrologická klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Vladimír Tesař DrSc.

<sup>10</sup>I. interní kardio-angiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Lenka Špinarová, CSc., FESC

Za pět let od vydání doporučení České společnosti pro hypertenzi (ČSH) a následně i Evropskou společností pro hypertenzi (ESH) došlo k posunu názorů na některé aspekty týkající se diagnostiky a léčby arteriální hypertenze, což je důvodem pro vydání nových doporučení (1, 2).

### **I. Prevalence, klasifikace a diagnostika hypertenze**

Arteriální hypertenze představuje ve vyspělých zemích závažný zdravotní problém. Spolu s kouřením, diabetes mellitus (DM), dyslipidemií a obezitou (zejména abdominální) je jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů kardiovaskulárních (KV) komplikací - cévních mozkových příhod (CMP), ischemické choroby srdeční (ICHS) a dalších projevů aterosklerózy (1-3)

**Prevalence hypertenze v ČR** ve věku 25-64 let se **pohybuje kolem 35 %** se zřetelným nárůstem ve vyšších věkových skupinách (v dekádě od 55 do 64 let má hypertenzi 72 % mužů a 65 % žen), přičemž asi 3/4 hypertoniků ví o své nemoci. Úspěšná kontrola hypertenze, tj. dosažení cílového krevního tlaku (TK), se daří zhruba u 30 % hypertoniků. Tyto údaje vycházejí ze screeningového vyšetření rozsáhlého náhodně vybraného vzorku obecné populace v letech 2007/2008 (4).

**Definice hypertenze:** za arteriální hypertenzi označujeme **opakované zvýšení TK  $\geq$  140/90 mm Hg** naměřené minimálně při 2 různých návštěvách. Definice a klasifikace jednotlivých kategorií krevního tlaku je uvedena v **tab. 1**. Protože TK je kontinuálním rizikovým faktorem, jsou i v rozmezí normotenze hodnoty TK dále stratifikovány na optimální, normální a vysoký normální TK.

**Podle výše TK** (tab. 1) rozlišujeme hypertenzi 1. stupně (mírnou hypertenzi) s hodnotami TK 140-159/90-99 mm Hg, hypertenzi 2. stupně (středně závažnou hypertenzi) s TK 160-179/100-109 mm Hg a hypertenzi 3. stupně (závažnou hypertenzi) s hodnotami TK  $\geq$  180/110 mm Hg.

Hypertenzi dále klasifikujeme podle toho, která hodnota TK je zvýšená, a to na systolicko-diastolickou, izolovanou systolickou, která je zvláště častá u starších nemocných, a izolovanou diastolickou.

Porovnáním hodnot TK měřeného v ordinaci a mimo zdravotnické zařízení odlišíme od trvalé hypertenze hypertenzi bílého pláště (WCH) a maskovanou hypertenzi (MH) (viz dále oddíl Hypertenze ve specifických situacích).

**Etiopatogenetická klasifikace** rozlišuje primární (esenciální) hypertenzi (EH), kde existuje řada patogenetických mechanismů a není zjištěná jedna vyvolávající příčina, a dále sekundární hypertenzi, kde je zvýšení TK důsledkem jiného onemocnění (**tab. 2**). EH

představuje asi 90 % hypertenzní populace, kdežto sekundární hypertenze tvoří přibližně 10 %. Výskyt sekundární hypertenze je podstatně vyšší u těžké hypertenze a v dětském věku. Odlišení sekundární formy od EH je důležité pro možnosti specifické léčby, která může vést u potenciálně odstranitelných příčin k vymizení hypertenze, pokud je intervenováno časně (např. primární hyperaldosteronismus, feochromocytom, koarktace aorty aj.). Na možnost sekundární hypertenze pomýšlíme také u rezistence na léčbu nebo při přítomnosti klinických a laboratorních markerů naznačujících možnost sekundární příčiny hypertenze. Za nejčastější formy sekundární hypertenze je považován primární hyperaldosteronismus a renální hypertenze. Pokud existuje podezření na sekundární etiologii hypertenze, nemocný má být vyšetřen na specializovaném pracovišti (**příloha 1**).

Podle vývojových stadií byla hypertenze dříve tříděna na stadium I (prosté zvýšení TK bez orgánových změn), stadium II, kde vedle vyššího TK jsou již přítomny známky subklinického orgánového poškození (viz dále), avšak bez výraznější poruchy funkce, a stadium III, které představuje hypertenzi s orgánovými změnami spojenými s poruchou funkce a/nebo manifestním KV nebo renálním onemocněním. Tato jednoduchá klasifikace již dnes není v mezinárodním měřítku uznávána, především proto, že KV onemocnění mají příčinu v mnoha faktorech a jen výjimečně můžeme takové onemocnění přičíst jen hypertenzi: např. pokud nemocný s mírnou hypertenzí (průměrný TK 142/88 mm Hg), který je zároveň těžký kuřák s výraznou dyslipidemií, prodělá infarkt myokardu, museli bychom jeho TK klasifikovat jako hypertenzi III. stadia, přestože kouření a dyslipidemie měly patrně větší vliv na vznik onemocnění. Tato klasifikace je však stále používána v České republice pro předepisování lázeňské léčby a pro posudková hlediska.

## **II. Měření krevního tlaku**

**Technice měření TK** je nutno věnovat velkou pozornost. Obecné principy měření TK jsou detailně uvedeny v praktickém doporučení ČSH (5). Měření se provádí v ordinaci (klinický TK) u sedícího pacienta po 5-10minutovém zklidnění na paži (při první návštěvě pacienta na obou pažích) s volně podloženým předloktím ve výši srdce. Podrobné detaily měření TK v ordinaci jsou uvedeny v praktickém doporučení ČSH (6) a stručně v **Tab.3**. Jako zlatý standard se užívá měření auskultační metodou s přiměřeně 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). Diastolický krevní tlak odečítáme u všech jedinců, včetně těhotných žen a dětí, při vymizení ozev (V. fáze Korotkovových fenoménů). U hypertoniků a starších osob může být přítomna auskultační mezera neboli auskultační gap. Rtuťové sphygmomanometry se používají stále méně díky zákazu používání rtuti v řadě zemí a proto lze při měření TK v ordinaci používat validizované digitální auskultační tonometry bez rtuti. Kromě přístrojů určených čistě pro auskultační měření existují i hybridní (dvojsystémové) digitální tonometry (6). Auskultační tonometr by měl být k dispozici v každé ordinaci díky jeho větší přesnosti. Digitální tonometry měřící na oscilometrickém principu jsou velmi rozšířené, používat bychom měli pouze validizované přístroje podle mezinárodního protokolu (viz [www.dablededucational.org](http://www.dablededucational.org)). Výsledek měření TK založeného na

oscilometrickém principu je podstatně méně závislý na vyšetřující osobě. Aneroidní tonometry jsou považovány za náchylné k poškození a následně za méně přesné a proto je nutné jejich technické ověření alespoň 1x za 6 měsíců metrologicky. Každý jednotlivý tonometr používaný ve zdravotnickém zařízení má mít povinnou metrologickou kontrolu ve lhůtě do dvou roků.

Validizaci jednotlivých tonometrů pro profesionální a domácí měření lze zjistit na webových stránkách ČSH [www.hypertension.cz](http://www.hypertension.cz) nebo na stránkách [www.dableducational.org](http://www.dableducational.org). Při prvním kontaktu s pacientem měříme TK na obou pažích. Měření opakujeme 3krát a řídíme se průměrem z 2. a 3. měření (někdy je třeba i větší počet měření než se hodnoty TK ustálí). Při kontrolních vyšetřeních měříme TK vždy na stejné paži, na které byl při vstupním vyšetření naměřen vyšší TK. Měření TK vestoje (po 2 minutách vzpřímené polohy) je důležité v případě závratí či slabosti u starších nemocných a diabetiků s hypertenzí pro častější možnost ortostatické hypotenze. V případě digitálních tonometrů preferujeme přístroje s manžetou na paži. Manžeta přikládána na prsty se pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze nehodí.

**Ambulantní monitorování krevního tlaku (AMTK)** po dobu 24 hod provádíme validizovanými přístroji v následujících situacích: nově zjištěná hypertenze, zvýšená variabilita TK, diskrepance mezi TK domácím měřením a ve zdravotnickém zařízení, rezistence hypertenze k léčbě, podezření na chybění nočního poklesu TK, podezření na epizody hypotenze (zejména u starších a diabetiků), zvýšení TK v těhotenství a podezření na preeklampsii. Nejdůležitějším parametrem pro hodnocení je 24hodinový průměr TK, který má nejlepší reprodukovatelnost. Nejčastěji se jako normální TK při AMTK udává 24hodinový průměr < 130/80 mm Hg, denní < 135/85 mm Hg a noční < 120/70 mm Hg (7). Jedná se o zlatý standart měření TK mimo ordinaci. Součástí AMTK by mělo být i jeho vyhodnocení, které je však v praxi velmi často opomíjeno!

Vedle měření TK v ordinaci je pro zlepšení adherence a pro podrobnější informaci o TK a o úspěšnosti léčby doporučováno měření TK v domácích podmínkách. Nemocnému doporučujeme, aby si měřil TK vsedě v klidu, alespoň 2krát po sobě, a to ráno a večer vždy 7 dní před návštěvou lékaře (Tab. 4). **Jako zvýšený považujeme** průměr hodnot TK  $\geq 135/85$  mm Hg. Na některých pracovištích se začíná používat i telemonitoring domácího měření, jehož klinický význam zatím není jasný.

Nově se v některých centrech uplatňuje metoda automatického měření TK v ordinaci bez přítomnosti zdravotníka (8), která poskytuje významně nižší hodnoty oproti klinickému i

domácímu TK. Význam, prognostická data a reprodukovatelnost tohoto přístupu k měření TK nejsou zatím zcela jasné.

Hodnoty TK používané k definici hypertenze při různých typech měření jsou shrnuty v **tab. 5**.

## **II. Úvodní vyšetření a další sledování nemocného s arteriální hypertenzí**

Po stanovení diagnózy hypertenze na podkladě opakovaných měření TK provádíme u nemocného nejprve screeningová vyšetření, která jsou povinná u všech hypertoniků, a doplňujeme je podle diagnostické úvahy o další vyšetření (**Tab. 6**). Tato vyšetření nám umožní zásadní diferenciálně diagnostickou orientaci o druhu a tíži hypertenze. Hypertonici s podezřením na sekundární hypertenzi (**Tab. 2**) by měli být vyšetřeni na specializovaném pracovišti (**Příloha 1**) s možností podrobnějších laboratorních vyšetření a zobrazovacích metod (9). Je velmi žádoucí také analyzovat aktuální medikaci, neboť mnoho léků může také zvyšovat TK (Tab. 7) (9, 10).

**Pravidelné klinické kontroly** 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 stabilizovaných pacientů s nízkým celkovým KV rizikem lze stanovit interval mezi jednotlivými návštěvami u lékaře až na 6 měsíců. Pokud se nedaří kombinační medikamentózní léčbou dosáhnout cílových hodnot TK, měl by praktický lékař zvážit odeslání nemocného k odborníkovi pro hypertenzi/do centra pro hypertenzi. Změna terapie může být důvodem pro častější laboratorní kontroly. Echokardiografii doporučujeme provádět přednostně u pacientů s těžkou hypertenzí, hypertenzí špatně reagující na léčbu, při její kombinaci s ICHS, u nemocných s dušností a při EKG známkách hypertrofie levé komory (11).

## **III. Prognóza arteriální hypertenze a stanovení celkového kardiovaskulárního rizika**

Prognóza nemocného s hypertenzí závisí na výši TK, na přítomnosti dalších rizikových faktorů aterosklerózy, subklinického orgánového poškození (tj. poškození cílových orgánů) a přidružených onemocnění (Tab. 8).

**Při určování celkového KV rizika** postupujeme podle barevných nomogramů (**Obr. 1 a 2**) vycházejících z **projektu SCORE**, který provádí odhad rizika fatálních KV příhod.

Nomogramy vycházejí z mortalitních dat České republiky a hodnot základních rizikových faktorů KV onemocnění získaných u reprezentativního vzorku české populace. Odhad KV rizika vychází z věku, pohlaví, kuřáckých zvyklostí, hodnot systolického TK a celkového cholesterolu nebo poměru celkového a HDL-cholesterolu, který se používá pouze u osob se sníženou koncentrací HDL-cholesterolu (< 1,0 mmol/l u mužů; < 1,2 mmol/l u žen). Tento **odhad podle nomogramů provádíme u asymptomatických jedinců**, tj. v rámci primární

prevence. **Za vysoké riziko je považována hodnota  $\geq 5\%$** , tj. pravděpodobnost úmrtí na KV onemocnění v následujících 10 letech  $\geq 5\%$ . **Osoby s již prokázaným KV onemocněním nebo závažným renálním onemocněním mají velmi vysoké ( $\geq 10\%$ ) riziko úmrtí na KV onemocnění v následujících 10 letech.** Do kategorie velmi vysokého rizika patří rovněž všichni **diabetici** (1. nebo 2. typu) s **prokázaným orgánovým poškozením nebo se závažnými rizikovými faktory**. **Většinu ostatních diabetiků** (s výjimkou mladých diabetiků 1. typu bez závažných rizikových faktorů) a osob se středně závažným chronickým renálním onemocněním **považujeme automaticky za osoby s vysokým KV rizikem ( $\geq 5\%$ )** (3). Ostatní situace, kdy je riziko úmrtí na KV příhody vyšší než hodnoty odečtené z barevných nomogramů, jsou uvedeny pod obr. 1 a 2.

Stratifikaci podle systému SCORE je třeba považovat za minimální požadavek při zhodnocení nemocného s hypertenzí, neboť riziko hypertenze může být vyšší, než jaké je dáno základními rizikovými faktory. Pokud je to možné, doporučujeme pátrat po přítomnosti subklinického orgánového poškození; z hlediska nákladů a přínosu pro pacienta je nejvýhodnější vyšetření stanovení albuminurie.

#### **IV. Obecné principy léčby**

**Nefarmakologická léčba** je součástí léčby všech nemocných s hypertenzí (tab. 8) a její principy mají být vysvětleny každému jedinci, u něhož naměříme  $TK \geq 140/90$  mm Hg. Příznivý vliv antihypertenze **farmakologické léčby** na výskyt KV příhod byl prokázán v mnoha studiích. Léčba hypertenze snižuje především výskyt CMP a srdečního selhání, v menší míře také výskyt ICHS, renálního selhání a fibrilace síní. Prospěšnost léčby je prokázána u různých forem hypertenze včetně hypertenze ve stáří a izolované systolické hypertenze. Nejméně důkazů máme pro **mírnou hypertenzi**. I u těchto nemocných však **doporučujeme zahájit léčbu**, pokud nefarmakologická opatření nevedou k poklesu TK pod hodnotu 140/90 mm Hg, protože tato léčba může snížit KV morbiditu (12).

#### ***Kdy zahájit farmakologickou léčbu***

Algoritmus zahajování farmakologické léčby hypertenze a vysokého normálního krevního tlaku je shrnut v **tab. 10**. Nemocné s nízkým KV rizikem můžeme po určité době ponechat bez farmakologické léčby a zhodnotit účinnost režimových opatření. Naopak u hypertenzních pacientů s rizikem vyšším než 5% zahajujeme farmakologickou léčbu ihned po potvrzení diagnózy.. Další terapeutické kroky (navyšování dávky, přidání dalšího preparátu) se provádějí nejdříve s odstupem 4-6 týdnů s výjimkou urgentních stavů.

#### ***Monoterapie vs kombinační léčba***

Léčbu hypertenze lze zahájit monoterapií nebo (fixní) kombinací 2 léků v závislosti na klinické situaci. (Obr. 3) (12). Monoterapie hypertenze bývá úspěšná maximálně u 30 % nemocných, u ostatních potřebujeme k dosažení normálních hodnot TK kombinaci 2 i více antihypertenziv. **Kombinační léčbu** 2 antihypertenzivy upřednostňujeme při zahajování farmakologické léčby v případě středně těžké či těžké hypertenze (iniciální hodnoty TK 160 a/nebo 100 mm Hg a více). Důvody, proč (fixní) kombinační léčbu dnes doporučujeme i pro zahájení farmakoterapie, jsou následující:

a) kombinační léčba je mnohem účinnější než monoterapie a více ovlivňuje KV riziko (13-15)

b) lepší adherence nemocného je spojena se snížením KV příhod.

K úspěšnosti léčby přispívá užití **fixních kombinací** 2 léků v jediné tabletě, neboť menší počet tablet a jednoduché léčebné schéma přispívá k dobré spolupráci nemocného. Výhodné jsou kombinace 2 látek v různých dávkách umožňující navýšení nebo snížení jedné či obou substancí. Pro situace, kde nestačí fixní dvojkombinace, je možné použít i fixní trojkombinaci.

### ***Cíle léčby hypertenze***

**Obecným cílem je snížit riziko vzniku KV příhod.** Proto kromě snížení TK vždy zvažujeme režimové či farmakologické ovlivnění dalších rizikových faktorů. Co se týká **cílového TK v ordinaci**, je **obecnou zásadou** jej snížit **pod hodnotu 140/90 mm Hg** u všech pacientů s hypertenzí. Pokud nemocný toleruje nižší hodnoty TK, lze léčbu ponechat. Ve studiích zabývajících se přísnou kontrolou TK u **zvláště rizikových nemocných** byly hodnoty TK dosaženého léčbou velmi rozdílné, a proto u nich nelze jednoznačně určit hodnotu cílového TK. Předpokládáme, že cílová hodnota se pohybuje **kolem 130/80 mm Hg**. Ve studii SPRINT intenzivní farmakologická léčba hypertenze s cílovým STK kolem 120 mmHg vedla k benefitu oproti standartní léčbě udržující STK kolem 136 mmHg (16). Problémem této studie však bylo méně obvyklé automatické měření TK v ordinaci bez přítomnosti zdravotníka poskytující významně nižší hodnoty TK proti domácímu měření (8). Cílový TK při domácím měření či automatickém měření v ordinaci není zcela jasný, za akceptovatelnou hodnotu lze považovat  $TK < 135/85$  mmHg, v případě 24h AMTK je cílovým TK průměrný  $TK < 130/80$  mmHg.

Při dosažení nízkého TK se zvyšuje pravděpodobnost nežádoucích účinků léčby, např. výskyt symptomatické hypotenze, což může vyžadovat častější klinické a laboratorní kontroly.

Otázka, zda snižováním TK na velmi nízké hodnoty můžeme nemocnému zvýšit riziko KV příhod - tzv. fenomén J křivky - zůstává předmětem diskuzí. Tento jev je nejpravděpodobnější

u nemocných s pokročilou koronární aterosklerózou, kde se ukazuje, že snižování TK pod 120/70 mm Hg je spojeno s vyšším výskytem KV příhod (17). Obecně platí, že nízký TK dosažený léčbou (např. < 110/60 mm Hg) je často dobře tolerován u mladých a zdravých jedinců, ale u nemocných ve vyšším věku a s významnými komorbiditami již může být tolerance těchto hodnot špatná. Proto jsme u nich při léčbě obezřetní a volíme individuální přístup.

### ***Výběr jednotlivých antihypertenziv***

Při farmakoterapii hypertenze pro monoterapii i kombinační léčbu **užíváme v první řadě přípravky ze skupin, pro které jsou k dispozici data ze studií vyhodnocujících morbiditu a mortalitu na KV příhody**. Jsou to následující třídy antihypertenziv: ACE-inhibitory, blokátory receptorů angiotenzinu II (AT<sub>1</sub>-blokátory), dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů, diuretika a beta-blokátory. Při zahajování léčby hypertenze zvažujeme rovněž (fixní) kombinaci dvou léků v nízké dávce.

Další léky z jiných skupin jsou vhodné teprve tehdy, když se nedaří dosáhnout úspěšné léčby hypertenze pomocí základních antihypertenziv ani při použití jejich kombinací. Při výběru antihypertenziva **bereme v úvahu** také další vlastnosti preparátů, klinické charakteristiky nebo komorbidity pacienta. Indikace a kontraindikace základních skupin antihypertenziv jsou uvedeny v tab. 10, přehled dalších antihypertenziv je sumarizován **v tab. 11**, kde jsou uvedeny nejčastěji používané přípravky všech tříd spolu s rozmezím doporučovaných dávek.

## **V. Přehled jednotlivých tříd antihypertenzních látek**

### ***a) Základní antihypertenziva***

#### *Inhibitory angiotenzin I-konvertujícího enzymu*

ACE-inhibitory (ACEI) mají vedle svého antihypertenzního účinku i kardioprotektivní, vazoprotektivní a renoprotektivní efekt a příznivé účinky na metabolismus cukrů. Zlepšují prognózu u vysokorizikových nemocných s ICHS, CMP, periferní aterosklerózou nebo u diabetiků. ACEI snižují rovněž riziko nově vzniklého diabetu 2. typu. Jejich nejdůležitější kontraindikace je hypertenze v těhotenství - podávání by vedlo ke zpomalení vývoje až k agenezi ledvin u plodu. Proto jsou nevhodné také u žen ve fertilním věku. Nejčastějším nežádoucím účinkem je kašel, který se vyskytuje typicky po ulehnutí. Je dán zpomaleným odbouráváním bradykininu. Po nasazení ACEI je nutná kontrola hladin draslíku, a kreatininu.

#### *Inhibitory receptorů angiotenzinu II, typ AT<sub>1</sub>*

AT<sub>1</sub>-blokátory (sartany) je možné je využít k léčbě hypertenze v podobných indikacích jako ACEI. Také kontraindikace jsou stejné. Sartany nevyvolávají kašel jako ACEI. Mají ze všech



antihypertenziv nejméně nežádoucích účinků a nemocní léčení sartany vykazují nejlepší dlouhodobou perzistenci na léčbě. Po zahájení léčby sartany je nutné zkontrolovat hladinu draslíku a kreatininu.

#### *Blokátory kalciových kanálů*

Blokátory kalciových kanálů (BKK) snižují TK navozením systémové vazodilatace. Jejich praktickou výhodou je fakt, že během léčby nemusíme provádět žádné speciální laboratorní kontroly. BKK jsou zvláště vhodné pro léčbu hypertenze ve stáří a izolované systolické hypertenze.

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou periferní otoky a návaly krve v obličeji (flush). Jsou závislé na dávce a často ustoupí po jejím snížení.

BKK typu verapamilu a diltiazemu jsou nevhodné k léčbě hypertenze u srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí nebo poruchami atrioventrikulárního vedení pro jejich negativně inotropní a negativně chronotropní účinek.

#### *Diuretika*

Mezi základní antihypertenziva patří především **sulfonamidová diuretika**, která dle chemické struktury dělíme na **thiazidová**, např. hydrochlorothiazid, a **nethiazidová** (též thiazidům podobná diuretika nebo thiazidová analoga), např. indapamid a chlortalidon. Jde o saluretika s dlouhodobým účinkem, působící v distálním tubulu ledvin. Kromě účinku v ledvinách mají také vazodilatační účinek. Přednost dáváme déle působícím thiazidovým analogům - indapamidu a chlortalidonu a většímu antihypertenznímu účinku a vlivu na snížení KV rizika ve srovnání s hydrochlorothiazidem (18). Diuretika užíváme s výhodou při léčbě hypertenze ve stáří. Jejich největší použití je v kombináční léčbě, protože potencují účinek dalších antihypertenziv.

Nežádoucí účinky, především hypokalemie, hyperurikemie a hyponatremie, jsou silně závislé na dávce, a proto používáme menší dávky (viz **příloha 2**). U těžké hypertenze jsou však vysoké dávky v rámci kombináční léčby základním předpokladem úspěšné léčby. Indapamid byl úspěšně testován v prospektivní studii u diabetiků (v kombinaci s ACEI) (19).

**Klíčková diuretika** (furosemid) se používají jako antihypertenziva pouze při významně snížené glomerulární filtraci (pod  $0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ) a dále jako společná léčba hypertenze a závažného městnavého srdečního selhání.

**Antagonisté mineralokortikoidních receptorů** nepatří mezi základní antihypertenziva a používají se jen ve speciálních situacích. Je to u hypertenze rezistentní na léčbu, kdy ani podávání 3 preparátů včetně diuretik nevede k úspěšné kontrole TK (obvyklá dávka je 12,5-25 mg spironolaktonu) (20) a dále při konzervativní léčbě primárního hyperaldosteronizmu,

kde se používají vyšší dávky spironolaktonu (25-100 mg denně); v případě intolerance spironolaktonu je nutné podávat eplerenon v obvyklé dávce 50-200 mg/den rozděleně 1-2x denně nebo amilorid připravený magistraliter v dávce 5-15mg/den.

### *Beta-blokátory*

Blokátory  $\beta$ -receptorů je nutno nadále považovat za skupinu základních antihypertenziv, neboť mají data z mortalitních studií, ale jejich postavení je oslabeno vyšším výskytem nežádoucích účinků a menším ovlivněním rizika CMP. Jejich vliv na morbiditu a mortalitu byl studován ve velkém počtu studií a byla publikována celá řada metaanalýz. Velká metaanalýza zkoumající vliv základních antihypertenziv ve srovnání s placebem ukázala, že beta-blokátory podávané hypertonikům snižují výskyt cévních mozkových příhod o 17 % (diuretika o 27 % a ACE-inhibitory o 35 %) a výskyt všech KV příhod o 11 % (diuretika o 30 % a ACE-inhibitory o 24 %) (21). Snížení KV rizika pomocí beta-blokátorů je tedy menší, přesto je statisticky významné.

Mezi známé nežádoucí účinky patří bradyarytmie a dále bronchospazmy, jejichž riziko je vyšší u neselektivních či málo kardioselektivních látek. Z dlouhodobého hlediska je důležité negativní ovlivnění lipidového a glycidového metabolismu (maskují hypoglykémii). Je třeba zdůraznit, že beta-blokátory jsou heterogenní skupinou léků. Ve většině studií však byl použit atenolol, který nemá dostatečně dlouhý biologický poločas a ze skupiny kardioselektivních beta-blokátorů vykazuje nejmenší kardioselektivitu. V léčbě proto preferujeme modernější přípravky např. nebivolol, bisoprolol, metoprolol nebo betaxolol.

Těžiště použití beta-blokátorů v současné době je v kombinační léčbě, zejména u hypertenze spojené s manifestní ICHS a/nebo chronickým srdečním selháním, případně s významnou dysfunkcí levé srdeční komory. Beta-blokátory můžeme také použít v monoterapii, jsou relativně účinnější u hypertenze, jejíž patofyziologický podklad souvisí s vysokou aktivitou sympatiku (hyperkinetická cirkulace, typická pro počínající hypertenzi), anxiózní stavy s palpitacemi nebo u pacientů s tremorem.

### *b) Další skupiny antihypertenziv*

**Blokátory periferních  $\alpha$ -receptorů** jsou indikovány v kombinaci s ostatními antihypertenzivy v léčbě těžké nebo rezistentní hypertenze. Vhodnou indikaci představuje hypertenze a hypertrofie prostaty. Hlavními nežádoucími účinky jsou ortostatická hypotenze, inkontinence moči u žen a vasomotorická rýma.

**Centrálně (nebo centrálně i periferně) účinkující antihypertenziva** můžeme použít do kombinační léčby rezistentní hypertenze po vyčerpání základních tříd antihypertenziv. Metyldopa stále zůstává hlavním lékem pro perorální léčbu hypertenze v těhotenství (v

monoterapii i kombinaci). Centrálně působící agonisté imidazolinových receptorů I<sub>1</sub> (moxonidin, rilmenidin) způsobují méně nežádoucích účinků (sedace, sucho v ústech) a při náhlém vysazení nenavozují rebound fenomén.

**Minoxidil (periferní vazodilatans)** má silný antihypertenzní účinek, ale také řadu nežádoucích účinků. Je k dispozici jen magistraliter nebo na mimořádný dovoz.

**ARNI (angiotenzin receptor neprilyzin inhibitor) (sacubitril/valsartan).** Jedná se o látku blokující receptory pro angiotenzin II a současně inhibující neutrální peptidázu (NEP, neprilyzin), které mají antihypertenzní účinky. V současné době je indikován jen pro léčbu symptomatického chronického srdečního selhání se sníženou EF nereagující na běžnou léčbu díky mortalitní studii PARADIGM-HF (22).

### *c) Kombinace antihypertenziv*

**Dvojkombinace** základních látek jsou uvedeny na **obr. 4**. Nejvíce preferovanou kombinací jsou BKK a ACEI. Tento postoj se zakládá na studii ASCOT a především ACCOMPLISH (23, 24). U kombinace sartanu s BKK nemáme data z prospektivní studie, ale předpokládá se podobný efekt. Kombinace ACEI/sartanu s diuretikem je vysoce účinná a lze ji použít např. u hypertenze ve stáří nebo u diabetiků. BKK a diuretika jsou lékové skupiny s příbuznými vlastnostmi, takže jejich aditivní antihypertenzní účinek nebyl přepokládán, ale tato kombinace byla úspěšně použita v několika velkých studiích např. COPE (25). V **tab. 12** jsou shrnuty nejvhodnější klinické situace pro jednotlivé dvojkombinace.

V současné době nedoporučujeme kombinovat diuretikum a beta-blokátor v dvojkombinaci pro možnou kumulaci nežádoucích metabolických účinků obou tříd. Současné podávání ACEI s AT<sub>1</sub>-blokátorem považujeme za kontraindikované, protože tato kombinace má vyšší riziko nežádoucích účinků léčby jak ukázala studie ONTARGET (26). Další nevhodnou kombinací je podávání verapamilu nebo diltiazemu s beta-blokátorem, protože oba léky zvyšují riziko rozvoje AV bloku III. stupně.

U těžké hypertenze je nutné podávat nejméně **trojkombinaci**, mnohdy i kombinaci **4-7 antihypertenziv**. Tuto léčbu vyžaduje minimálně 20 % hypertoniků. Měla by být vyloučena sekundární hypertenze a pseudorezistence. Vždy má být zastoupeno diuretikum. Za trojkombinaci s nejširším použitím je považováno podávání ACEI/AT<sub>1</sub>-blokátoru, BKK a diuretika. V případě těžké hypertenze rezistentní k léčbě trojkombinací se osvědčuje přidání malé dávky spironolaktonu (25 mg) jako čtvrtého léku díky studii PATHWAY-2 za častějšího monitorování mineralogramu a renálních funkcí (20).

## **VI. Hypertenze ve specifických situacích**

### **Juvenilní hypertenze**

Na rozdíl od hypertoniků středního a vyššího věku je diastolický TK lepším prediktorem KV úmrtnosti než systolický TK (27). Část mladých hypertoniků má izolovanou systolickou hypertenzi, podle některých prací je ve věku do cca 30 let tato forma dokonce nejčastější (28, 29); vyskytuje se zejména u mužů. Hemodynamický podklad tohoto jevu není zcela objasněn. Centrální TK však zůstává normální. Vhodné je posouzení možné sekundární hypertenze, která je v tomto věku častější. U některých jedinců se časem vyvíjí běžná esenciální hypertenze, u jiných dojde k normalizaci stavu, a proto můžeme vyčkávat s léčbou. Nebyla provedena žádná prospektivní farmakologická studie s vyhodnocením KV morbidity a mortality speciálně u mladých hypertoniků. I přes absenci speciálních terapeutických studií doporučujeme na základě metaanalýz léčit juvenilní hypertoniky antihypertenzivy, pokud jejich TK opakovaně přesahuje hranici 140/90 mm Hg. U jedinců s výraznou aktivací sympatického nervového systému, projevující se vyšší tepovou frekvencí, vyšším tepovým objemem, případně neurovegetativní symptomatologií, je vhodné zvážit léčbu malou dávkou betablokátoru.

### ***Hypertenze starších osob***

Léčba hypertenze ve stáří snižuje oproti jiným věkovým skupinám nejvýrazněji absolutní počet KV příhod. Antihypertenzní léčba je indikována i v nejvyšších věkových kategoriích, jak ukázala studie HYVET (30). Pokud je léčba již zavedena, vysoký věk sám o sobě není důvodem k vysazení léčby.

Za nejdůležitější obecné zásady léčby hypertenze ve stáří považujeme používání nižších dávek antihypertenziv, jejich pomalé navyšování a pečlivé sledování nežádoucích účinků. Posuzujeme, zda se nezhoršují kognitivní funkce, neboť jejich pokles může vést k nižší compliance k léčbě. Je žádoucí také měřit TK vstoje, zejména u jedinců s možnými příznaky ortostatické hypotenze.

Za cílový TK obecně považujeme hodnotu pod 140/90 mm Hg stejně jako u mladších jedinců. Pokud je obtížné dosáhnout této hodnoty, spokojíme se snížením systolického TK pod 150 mm Hg. (31).

Z lékových skupin preferujeme BKK, thiazidům podobná diuretika (indapamid, chlortalidon) a ACEI/AT<sub>1</sub>-blokátory. Betablokátory ve stáří mají nižší účinnost ve snížení TK a v prevenci CMP (21), naproti tomu jsou prospěšné v sekundární prevenci ICHS a při chronickém srdečním selhání.

### ***Cerebrovaskulární onemocnění***

#### **Primární prevence**

Pokles výskytu CMP je nejméně výraznějším výsledkem dlouhodobé antihypertenzní léčby. Prakticky ve všech randomizovaných studiích klesá výskyt CMP tím více, čím více je snížen TK, a je pozorován při všech terapeutických režimech (32). Metaanalýzy srovnávající jednotlivé skupiny antihypertenziv ukazují, že BKK jsou mírně účinnější, ale tento efekt je vyvážen mírným nárůstem srdečního selhání; betablokátory jsou méně účinné (33). Antihypertenzní léčba zpomaluje rozvoj **kognitivních poruch**; nejvíce důkazů je pro dihydropyridinové BKK, zejména nitrendipin (34); data existují i pro ACEI-inhibitory (35) a AT<sub>1</sub>-blokátory (36).

### **Akutní cévní mozková příhoda**

Viz kapitola Hypertenzní krize

### **Sekundární prevence**

U nemocných po CMP (ischemické i hemoragické) vede antihypertenzní léčba k významnému snížení rizika její recidivy. Léčba je jednoznačně indikována u hypertenze a je vhodné ji podávat i při vysokém normálním TK (37). Snížení systolického TK < 130 mmHg se jeví jako výhodné, neboť při striktní kontrole TK dojde k poklesu zejména hemoragických iktů (37, 38). Nejvíce dokladů o cerebroprotektivitě je u ACE-inhibitorů v kombinaci s diuretikem typu indapamidu (37); lze použít také dihydropyridinové BKK nebo sartany.

### ***Diabetes mellitus***

Nefarmakologická opatření jsou vhodná zejména u DM 2. typu, zvláště trvalé snížení hmotnosti a příjmu sodíku. Antihypertenzní léčba je vhodná nejen u hypertenze, ale i při vysokém normálním TK. Studie ACCORD randomizovala diabetiky na cílový systolický TK pod 140 a pod 120 mm Hg (39). Ukázala, že razantní snižování sice přináší větší snížení rizika CMP, ale také více vedlejších účinků léčby; rozdíl ve výskytu všech KV příhod nebyl zaznamenán. Za rozumné považujeme dosáhnout cílového TK v ordinaci kolem 130/80 mmHg. Blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAS; ACEI nebo AT<sub>1</sub>-blokátory) je léčbou první volby, často je nutná kombinační terapie, v dvojkombinaci preferujeme kombinaci blokátoru RAS s blokátory kalciových kanálů. Albuminurie, ev. proteinurie, je vždy indikací pro terapii ACEI nebo AT<sub>1</sub>-blokátory. U diabetiků s ohledem na vysoké KV riziko provádíme komplexní intervenci všech rizikových faktorů včetně podávání statinů. Zásadní je dobrá kontrola diabetu, neboť při ní se daří snáze kontrolovat TK a je nižší riziko rozvoje hlavně mikrovaskulárních komplikací. V kombinační antidiabetické léčbě u DM 2. typu s hypertenzí je vhodné zvážit podávání gliflozinů díky jejich významnému antihypertenznímu účinku (40).

### ***Metabolický syndrom***

Nemocní s metabolickým syndromem mají 2-3krát vyšší riziko pro aterosklerotická KV onemocnění a 5krát vyšší riziko rozvoje diabetu 2. typu. Mají častá doprovodná onemocnění a časté poškození cílových orgánů. Jsou indikována intenzivní nefarmakologická opatření jako základ léčby, významné je snížení nadměrné tělesné hmotnosti a nekouření. Základem farmakoterapie hypertenze je léčba buď ACEI nebo AT<sub>1</sub>-blokátory, které dokážou nejen snížit TK, ale i zlepšit inzulínovou rezistenci a oddálit rozvoj diabetu. Do kombinace jsou vhodné BKK a thiazidům podobná diuretika. Je nutná intervence dalších rizikových faktorů.

### ***Chronická onemocnění ledvin***

Nemocní s poruchou renálních funkcí mají vysoké riziko KV příhod. Cílem léčby je nejen snížení TK, ale i snížení albuminurie, ev. proteinurie, a intervence všech dalších rizikových faktorů včetně podávání statinů a antiagregační léčby. Lékem první volby jsou blokátory RAS (ACE-inhibitory nebo AT<sub>1</sub>-blokátory). Při glomerulární filtraci < 0,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> jsou preferována kličková diuretika, u jinak nezvladatelné hypertenze může mít aditivní efekt thiazid/thiazidový analog (41). Léčba ACE-inhibitory nebo AT<sub>1</sub>-blokátory je podávána nemocným ve všech stadiích chronické renální insuficience včetně nemocných v chronickém dialyzačním programu. U pokročilých stavů je zapotřebí začít léčbu nízkými dávkami a zvyšovat dávky pozvolna, protože při zahájení léčby může dojít k přechodnému zhoršení renálních funkcí a zvýšení hladin kalia. Dávkování RAS blokátorů přizpůsobujeme úrovni GF, vhodné je zvážení preference RAS blokátorů s duálním způsobem eliminace.

### ***Ischemická choroba srdeční a srdeční selhání***

#### **Stav po infarktu myokardu (IM).**

U nemocných po IM časné podávání beta-blokátorů (nikoli však preparátů s vnitřní sympatomimetickou aktivitou - ISA), ACE-inhibitorů nebo AT<sub>1</sub>-blokátorů snižuje riziko recidivy IM, úmrtí a rozvoje srdečního selhání. Tyto protektivní vlastnosti mohou být způsobeny specifickými vlastnostmi těchto antihypertenzních léků i vlastním snížením TK. Přínos dlouhodobého podávání (nad 3 roky) beta-blokátorů u nemocných bez hypertenze a snížené systolické funkce levé komory je sporný.

#### ***Chronická ICHS se syndromem anginy pectoris.***

Z antihypertenzních léků používáme především beta-blokátory a dlouhodobě působící BKK. Nemocní s potvrzenou ICHS by měli mít blokátory RAS (ACEI nebo AT<sub>1</sub>-blokátory).

#### **Chronické srdeční selhání**

Výhodné je zde použití ACEI nebo AT<sub>1</sub>-blokátorů, beta-blokátorů, kličkových či sulfonamidových diuretik a blokátorů mineralokortikoidních receptorů (spironolakton, event. eplerenon) (42, 43). Tyto léky mají prokazatelný přínos na snížení morbidity a mortality a

mohou pozitivně ovlivnit remodelaci levé komory. Antihypertenzní účinek má i nová léčivá třída ARNI resp. její jediný zástupce sacubitril /valsartan. Jeho podávání je na místě pouze z důvodů srdečního selhání se sníženou EF (22). Amlodipin a felodipin mohou být podávány v případě těžké hypertenze, nezvladatelné výše uvedenými vhodnějšími antihypertenzivy nebo při současném výskytu anginy pectoris; verapamil a diltiazem jsou kontraindikovány u nemocných se sníženou ejekční frakcí. U nemocných se zachovanou ejekční frakcí jsou považovány za bezpečné. Centrálně působící látky a alfa-blokátory používáme jen při jinak nezvladatelné arteriální hypertenzi. Cílová hodnota TK je < 140/90 mm Hg, snižování pod 120/70 mmHg není doporučeno.

### ***Fibrilace síní***

Hypertenze je nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro vznik fibrilace síní. Přítomnost hypertenze u fibrilace síní zvyšuje riziko CMP. Měření TK u fibrilace síní je méně přesné a měli bychom vždy provést několik měření. Preferováno je auskultační měření. Správná kontrola TK je důležitá u nemocných s chronickou antikoagulační léčbou s ohledem na snížení rizika intracerebrálního a extracerebrálního krvácení. Léčba hypertenze může vést rovněž k regresi strukturálních a funkčních srdečních změn predisponujících ke vzniku fibrilace síní. Nižší výskyt nově vzniklé fibrilace síní či jejích recidiv byl popsán při dlouhodobé léčbě AT<sub>1</sub>-blokátory nebo ACEI, případně betablokátorů, zejména u pacientů po IM a se srdečním selháním. U permanentní fibrilace síní jsou preferované léky, které zároveň kontrolují tepovou frekvenci, buď beta-blokátory nebo verapamil.

### ***Rezistentní hypertenze, adherence k léčbě***

Rezistentní hypertenze je nejčastěji definována jako **přetrvávající TK  $\geq$  140/90 mm Hg navzdory podávání nejméně trojkombinace antihypertenziv včetně diuretik v maximálních tolerovaných dávkách**. Nejčastěji se jedná o pseudorezistenci při špatné adherenci nemocného k léčbě. Obecně lze konstatovat, že pokud přidáme 2 různá synergisticky působící antihypertenziva a nedojde k žádnému poklesu TK, pacient velmi pravděpodobně léčbu neužívá. Nespolupráci pacienta nasvědčuje absence poklesu TF po nasazení betablokátoru, absence poklesu cholesterolu po nasazení statinu apod. Častokrát jsou pacienti „rezistentní“ i na léčbu dalších svých chorob. Nejjednodušším průkazem je podání léků pod kontrolou (pozor na náhlý a prudký pokles TK u nonkompliantních nemocných!), nejspolehlivějším průkazem je stanovení léků v krvi nebo v moči (44, 45).

Skutečná rezistence je často spojena s DM 2. typu a obezitou. Může se jednat o sekundární hypertenzi, nejčastěji při primárním hyperaldosteronismu. Může být také vyvolána současným podáváním léků zvyšujících TK (Tab. 7), expanzí volumu při renální insuficienci

nebo při vysokém přívodu soli. Při vyhodnocení stavu nezapomínáme na ambulantní monitorování TK, protože až 1/3 nemocných s domněle rezistentní hypertenzí má průměrný TK za 24 hod v normálním rozmezí. Při skutečné rezistenci klademe důraz na podávání diuretika v maximální tolerované dávce, neboť nemocný je často vynechává. Preferujeme chlortalidon a indapamid. Osvědčuje se přidání malé dávky spironolaktonu (12,5-25 mg denně jako čtvrtého léku do kombinace) (20). Další léky volíme podle konkrétní klinické situace.

V posledních letech se objevily **nefarmakologické intervenční postupy** při léčbě rezistentní hypertenze. Prvním je implantace přístroje, který aktivuje karotický baroreflex pomocí vysílání elektrických impulzů. Tato metoda vede k výraznému poklesu TK, problémem je její invazivní charakter spojený s řadou komplikací vlastního operačního výkonu (46). Druhou metodou je denervace renálního sympatiku pomocí katétru v ledvinných tepnách. Zatím však nemá místo v rutinní léčbě pro absenci jednoznačných dat prokazujících její přínos ve srovnání s farmakologickou léčbou (47). Zda-li budou perspektivní další technické přístupy k renální denervaci, ukáže až budoucnost (48). Ostatní nefarmakologické přístupy k léčbě hypertenze jsou zatím ve fázi klinického zkoušení a jejich perspektiva je zatím nejasná (49).

### **Hypertenze bílého pláště (white-coat hypertension, WCH)**

Jde o stav, kdy TK je zvýšený při měření v ordinaci (>140/90 mm Hg), ale normální při měření mimo zdravotnické zařízení. Za TK mimo ordinaci můžeme brát v úvahu 24-hodinový nebo denní průměr TK nebo domácí měření TK, přičemž se řídíme normami uvedenými v tab. 5. Shoda mezi AMTK a domácím měřením TK však zdaleka není úplná, což komplikuje diagnózu WCH. Protože jde o stav s mimořádně variabilním TK, musíme vycházet z opakovaných měření v ordinaci i mimo ni. Jedná se o velmi častý jev: WCH se vyskytuje asi u třetiny osob s hypertenzí v ordinaci, a to spíše u žen, ve věku nad 50 let a nekuřáků (50), a existuje také u zdánlivě těžké hypertenze.

Jedinci s WCH mají vysoké riziko rozvoje trvalé hypertenze a také manifestace diabetu (51, 52). Většina dlouhodobých sledování ukazuje na to, že riziko KVh příhod je zvýšené oproti jedincům s normálním TK, ale nižší než u osob s trvalou hypertenzí (53).

S ohledem na absenci randomizovaných studií u WCH je proto přístup k léčbě empirický. K léčbě se přikláníme zejména tehdy, má-li nemocný vyšší KV riziko dané metabolickými odchylkami nebo přítomností orgánového poškození.

Pokud zjistíme obdobnou diskrepanci TK ve zdravotnickém zařízení a mimo ně u hypertenika se zavedenou léčbou („WCH při léčbě“), není namístě léčbu vysazovat. Nevíme totiž, jaký



TK měl nemocný před léčbou; některá sledování navíc ukazují, že u léčeného hypertonika mají prognostický význam, jak klinický TK, tak ambulantní monitorování TK (50).

### Maskovaná hypertenze

Maskovaná hypertenze (MH) je opačný jev nežli WCH: je definována jako normální TK v ordinaci a patologický TK mimo ni. Nemnoho epidemiologických studií, v nichž byl systematicky měřen jak klinický TK, tak TK mimo zdravotnické zařízení, ukazují překvapivě vysokou prevalenci v obecné populaci, podobnou jako u WCH: kolem 13-16% (54). MH je výrazně častější u mužů, zejména v mladším věku (30 - 50 let), pro něž je typické kouření, nepříznivý metabolický profil a TK měřený v ordinaci v pásmu vysokého normálního TK (50) a u diabetiků (55). Podobně jako u WCH je vysoké riziko rozvoje hypertenze a diabetu (51, 52). Populační studie jasně ukázaly, že prognóza MH je spojena s vysokým rizikem KV příhod, prakticky shodným s trvalou hypertenzí (54).

MH v současné době není diagnostikována v běžné klinické praxi, a největším problémem je tedy její vyhledávání. Z obecného pohledu je správné doporučovat domácí měření TK všem dospělým jedincům minimálně jednou do roka. Na úrovni primární péče je zapotřebí doporučit domácí měření TK, eventuálně provést AMTK těm osobám, které jsou v riziku MH (viz výše). O léčbě MH nemáme žádná data, neexistují žádné speciálně zaměřené studie. Protože MH je spojena s vysokým rizikem pro KV příhody, převažuje názor, že farmakologická léčba je prospěšná.

### *Hypertenze v těhotenství*

Hypertenzi v těhotenství definujeme rovněž pomocí absolutních hodnot TK: systolický TK  $\geq$  140 mm Hg nebo diastolický TK  $\geq$  90 mm Hg. Vhodné je AMTK. Při výskytu hypertenze v těhotenství je nutno nejprve zodpovědět otázku, o jaký typ hypertenze se jedná. Může jít o - **pre-existující hypertenzi**, tj. hypertenzi diagnostikovanou před těhotenstvím nebo do 20. týdne těhotenství; nebo se může jednat o

- **gestační hypertenzi**, která se objevuje obvykle po 20. týdnu těhotenství. Ta buď je doprovázena proteinurií (tzv. preeklampsie), nebo se proteinurie nevyskytuje;

- **gestační hypertenzi naroubovanou na dřívější hypertenzi**;

- **neklasifikovatelná hypertenze** je taková, kdy o její povaze nemůžeme rozhodnout během těhotenství; jde především o ženy, které neznají svůj TK před těhotenstvím nebo chybějí údaje o hodnotě TK z 1. poloviny těhotenství.

**Nefarmakologická léčba** hypertenze má v těhotenství jen omezený význam, protože intervenční randomizované studie zásadnějším způsobem neovlivnily průběh těhotenství ani prognózu těhotných. Krátkodobá hospitalizace může být zapotřebí k ověření diagnózy

hypertenze. Režimová opatření zahrnují monitoraci stavu, omezení aktivit, ev. klid na lůžku. **Nedoporučuje se omezení soli v potravě.** Podobně **není v těhotenství doporučována redukce hmotnosti**, a to ani u obézních žen (nebezpečí nízké porodní hmotnosti a pomalejší následný růst). Na druhou stranu je vhodná dietní konzultace s cílem udržení přiměřeného hmotnostního přírůstku u žen s nadváhou či obezitou. Ten by v průběhu těhotenství neměl přesáhnout 6,8 kg (56).

**Farmakologická léčba. Systolický TK  $\geq 170$  mm Hg nebo diastolický TK  $\geq 110$  mm Hg je považován za akutní situaci s nutností hospitalizace,** a to bez ohledu na typ hypertenze. Z farmakologické léčby je zvažován především labetalol i.v. nebo metyldopa či dihydropyridinové BKK perorálně.

Farmakologickou léčbu zahajujeme obvykle při hodnotách **systolického TK  $\geq 140$  mm Hg nebo diastolického TK  $\geq 90$  mm Hg**, a to zejména u žen

- s gestační hypertenzí,
- s gestační hypertenzí naroubovanou na pre-existující hypertenzi,
- s hypertenzí za přítomnosti doprovodných onemocnění, při subklinickém orgánovém poškození nebo u těch, které mají příznaky související s hypertenzí (např. poruchy vidění, bolesti hlavy).

V ostatních případech můžeme zahájit medikamentózní léčbu teprve při hodnotách **systolického TK  $\geq 150$  mm Hg nebo diastolického TK  $\geq 95$  mm Hg.** U pre-existující hypertenze, kdy nemocná byla farmakologicky léčena již před těhotenstvím, většinou můžeme pokračovat v dosavadní léčbě s výjimkou **blokátorů systému RAS, které jsou v těhotenství přísně kontraindikovány, a atenololu, jehož podávání rovněž není doporučeno.**

**Základem léčby je metyldopa**, ev. labetalol (v p.o. formě není v České republice k dispozici). **Blokátory kalciových kanálů** jsou rovněž považovány za bezpečné (57). Pokud se současně podává magnesium sulfát, který se podává především při eklampsii a je vhodný k prevenci a léčbě křečí, potenciální synergismus s BKK může navodit těžkou hypotenzi. **Beta-blokátory** jsou považovány za méně účinné, mohou navodit bradykardii u plodu, v pozdější fázi těhotenství **se jejich podávání považuje za bezpečné.** Diuretika jsou doporučována v nízkých dávkách u pre-existující hypertenze, pokud byla podávána i před těhotenstvím. Podávání diuretik naopak není doporučováno u preeklampsie, která je provázena snížením plazmatického volumu. **Podávání nízké dávky kyseliny acetylsalicylové (ASA; 75–150 mg denně)** lze v současné době doporučit **u žen s vysokým rizikem rozvoje preeklampsie** (hypertenze v předchozím těhotenství, chronické ledvinné onemocnění, autoimunitní

onemocnění jako např. lupus erythematosus nebo antifosfolipidový syndrom, DM 1. nebo 2. typu, pre-existující hypertenze) **nebo s více než jedním faktorem středního rizika rozvoje preeklampsie** (první těhotenství, věk  $\geq 40$  let, interval mezi těhotenstvími  $> 10$  let, BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> při prvním vyšetření v těhotenství, výskyt preeklampsie v rodině a vícečetná těhotenství). Podávání nízké dávky ASA je třeba zahájit od 12. týdne těhotenství a pokračovat až do 36. až 37. týdne (58, 59).

Nemocné s preeklampií a jejími komplikacemi hospitalizujeme, monitorujeme klinické příznaky, diurézu, tělesnou hmotnost, TK a stav plodu. Tento postup vyžaduje komplexní péči porodníka, internisty, ev. kardiologa a v případě, že i přes intenzivní péči a léčbu narůstají příznaky s hrozcí eklampií, těhotenství předčasně ukončujeme.

Za známky hrozcí eklampsie se považují výrazné zvýšení TK, bolesti hlavy, poruchy vizu, krvácení do sítnice, exsudáty a edém papily, vysoká proteinurie, zvyšování kreatininu v plazmě, hyperurikemie. Pokles destiček pod 200 000/ $\mu$ l a zvýšení jaterních enzymů (ALT, AST) jsou již projevy počínajícího HELLP syndromu (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) s velmi závažnou prognózou.

U žen s gestační hypertenzí nebo mírnou preeklampií je doporučen porod ve 37. týdnu těhotenství (60).

Ženy s anamnézou gestační hypertenze, zejména s časným začátkem preeklampsie, mají vysoké riziko rozvoje KV onemocnění v pozdější fázi života (ICHS, CMP, žilní trombózy a embolie, hypertenze) (60). Měly by být proto pravidelně sledovány.

### ***Hypertenze a laktace***

Kojení nezvyšuje TK matky. Všechna antihypertenziva užitá matkou se vylučují do mateřského mléka. Většina z nich se vyskytuje ve velmi nízkých koncentracích (výjimku představují propranolol a nifedipin, které se vyskytují v obdobných koncentracích jako v plazmě matky). Proto kojení většinou nezakazujeme; v léčbě můžeme volit kombinace více léků ve velmi nízkých dávkách. Po dobu kojení tolerujeme vyšší cílové hodnoty TK pro nízké KV riziko většiny těchto žen.

## **VII. Hypertenzní krize**

### **Hypertenzní krize, naléhavé situace spojené s hypertenzí**

Historicky byla typickým učebnicovým příkladem hypertenzní krize hypertenzní encefalopatie, kdy došlo u nemocného s extrémními hodnotami TK (diastolický TK nad 150 mm Hg) k edému mozku s křečemi a bezvědomím. Hypertenzní encefalopatie je dnes naprosto raritní. Přesto se i v současnosti setkáváme se stavy, kdy je nutné bezprostřední snížení TK. Vzhledem k tomu, že v části případů není situace bezprostředně vyvolána

akutním vzestupem TK (naopak může jít i o reaktivní vzestup TK například při infarktu myokardu nebo plicním edému), a přesto je okamžitá léčba elevace TK nutná, používáme termín **hypertenzní emergentní stav**.

Řadíme sem: hypertenzní encefalopatii, hypertenzi s akutním levostranným srdečním selháním, hypertenzi s akutním koronárním syndromem, hypertenzi u disekce aorty, hypertenzi u subarachnoideálního krvácení a při CMP (ischemické či krvácivé), hypertenzní krizi u feochromocytomu, preeklampsii a eklampsii.

Emergentní situace vyžadují hospitalizaci na JIP s monitorací životních funkcí a parenterální podání antihypertenziv (přehled a dávkování jsou uvedeny v tab.13) s další léčbou vyvolávajícího stavu. Dále se v literatuře vyskytuje termín **hypertenzní urgentní stav**, kam patří akcelerovaná hypertenze, hypertenze u srdečního selhání, vzestup TK u panické ataky, perioperační hypertenze, hypertenze s pokročilou retinopatií a vzestup TK po podání psychoaktivních látkách (kokain, pervitin). Na rozdíl od emergentních stavů tyto většinou nevyžadují parenterální léčbu ani hospitalizaci na JIP.

Výběr jednotlivých druhů antihypertenziv je podmíněn základním onemocněním, které hypertenzní krizi vyvolalo nebo jí doprovází. Ve srovnání se zahraničím je výběr dostupných látek v České republice omezený a v některých situacích si musíme pomáhat mimořádným dovozem zprostředkovaným ústavní lékárnou (Tab.13).

### ***Léčba emergentních stavů***

**U ischemických CMP** dochází v prvních dnech ke zvýšení TK, který po několika dnech může klesat 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. Nemáme k dispozici jednoznačný důkaz o prospěšnosti aktivního snížení TK v prvních 3-5 dnech. Pokud to klinický stav dovolí, je vhodné již zavedenou antihypertenzní léčbu nasadit znovu cca 24 hodin od začátku cévní mozkové příhody. Pokud nejsou hodnoty TK výrazně zvýšené ( $>220$  a/nebo  $120$  mm Hg) a pokud CMP není provázena dalšími závažnými stavy, jako jsou aortální disekce, srdeční selhání nebo akutní koronární syndrom, můžeme s nasazením akutní antihypertenzní léčby vyčkat. Je-li plánována trombolýza, je nutno snížit před jejím zahájením TK pod hodnotu  $185/110$  mm Hg a dále ho udržovat  $<180/105$  mm Hg. V tomto případě volíme parenterální léčbu, v našich podmínkách s ohledem na dostupnost urapidil, jehož nevýhodou je možný sedativní efekt ve vyšších dávkách.

**U mozkového krvácení** snižujeme TK na hodnoty systolického TK v rozmezí  $140-179$  mm Hg stejnými léky jako u ischemické CMP. Lepší vyhlídky pak mají pacienti, u nichž se podaří

dosáhnout vyššího poklesu TK. Nimodipin je vhodný při subarachnoideálním krvácení, protože brání reflexním spazmům mozkových tepen.

Krevní tlak snižujeme u dnes se již vzácně vyskytující **hypertenzní encefalopatie** bez cerebrovaskulárního poškození cca o 20% středního arteriálního tlaku během prvního hodiny. Lékem volby je urapidil, případně jiná intravenózní antihypertenzíva. Další pokles TK je vhodný, abychom dosáhli poklesu TK do autoregulačního rozmezí a ústupu mozkového edému.

**Hypertenzní krizi při akutním levostranném srdečním selhání** léčíme parenterálními nitráty a furosemidem zcela výjimečně musíme sáhnout po enalaprilátu.

**U hypertenzní krize doprovázející akutní koronární syndrom** podáváme nitráty dle potřeby v kombinaci s esmololem či jinými beta-blokátory, ev. s urapidilem.

**U disekce aorty** je nutné co nejrychleji (během 20 minut) snížit TK- systolický TK má být snížen pod 100-120 mm Hg a srdeční frekvence pod 60/min. i za cenu snížení prokrvení CNS. Nejčastěji toho dosáhneme nitráty v kombinaci s betablokátory a ev. dalšími parenterálními antihypertenzívy.

**Hypertenzní krizi při renální insuficienci** můžeme léčit podáním urapidilu. K jejímu vzniku vede nebo významně přispívá hyperhydratace a proto musíme podávat vysoké dávky furosemidu nebo dokonce přistoupit k extrakorporálním eliminačním metodám.

**Při feochromocytomové krizi** se snažíme zablokovat  $\alpha$ -receptory a navodit systémovou vazodilataci. S ohledem na dostupnost léků v ČR k tomu můžeme použít urapidil nebo nitráty.

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

Samotný vzestup krevního tlaku bez progredujícího akutního postižení cílových orgánů není důvodem k překotné léčbě, která může pacienta spíše ohrozit v důsledku hypoperfúze cílových orgánů. V těchto případech bývá příčinou vynechání medikace nebo se jedná o reaktivní vzestup (bolest hlavy, velký stress, panická ataka). Proto většinou vystačíme s perorální anxiolytickou léčbou, někdy spolu s posílením (racionalizací) chronické antihypertenzní léčby (viz též kapitola paroxysmální hypertenze). Tyto stavy lze v drtivé většině případů zvládnout ambulantně. Pokud máme pochyby u pacienta s extrémní hodnotou TK a nám nejasnými obtížemi, může pomoci ve stratifikaci rizika vyšetření očního pozadí. V závislosti na klinické situaci se rozhodujeme, zda je vhodnější pokles TK v průběhu

několika hodin, či zda postačí kontrola s odstupem dní. Důležité je také nalezení příčiny vedoucí ke vzestupu TK (typicky akutní bolest jako je například vertebrogenní bolest hlavy). Před zahájením jakékoliv antihypertenzní terapie je nutné opakované změření TK spolu se zklidněním pacienta a zaléčení vyvolávající příčiny. Tato opatření mají často výraznější efekt na snížení TK než podání krátce působícího captoprilu (12,5-25 mg). K podání parenterálních antihypertenzív se musíme sáhnout jen zřídka.

### **VIII. Paroxysmální hypertenze**

Za paroxysmální hypertenzi se někdy označují vzestupy TK provázené různými symptomy, které jsou připisovány vysokému TK. V posledních letech pozorujeme nárůst pacientů udávajících záchvatovité vzestupy TK, což přičítáme snadné dostupnosti domácího měření TK. Jedinou pravou paroxysmální hypertenzi můžeme pozorovat u některých pacientů s feochromocytomem, který je však velmi vzácný. V ostatních případech se při pečlivém vyšetření ukáže, že se jedná o reaktivní vzestupy TK, chybně měřený TK nebo nesprávně nastavenou terapii chronické hypertenze. K reaktivním vzestupům TK může vést celá plejáda somatických obtíží, které jsou pak mylně považovány za důsledek, nikoliv za příčinu elevace TK. Reaktivní vzestupy TK mohou běžně i u normotoniků dosáhnout hodnot 180 mm sTK, u hypertoniků hodnot přesahujících 200 – 220 mm Hg. Vzestup TK je tím vyšší, čím horší je dlouhodobá korekce hypertenze.

Pokud je vzestup TK navozen bolestí, nebo je spouštěcí moment emoční, ve většině případů jej při pečlivém rozboru anamnézy dopátráme. Problematickou, v klinické praxi častou a lékařem nezřídka nerozpoznanou příčinou reaktivního vzestupu TK je **panická ataka**. Pro tyto nemocné je typické, že obtíže vzniknou náhle z pocitu plného zdraví, kdy vyvolávající moment není možné zjistit. Pacient v ordinaci praktického lékaře či internisty obvykle neudává jako hlavní obtíž silnou úzkost. Mezi udávanými obtížemi dominují palpitace, bolesti na hrudi, dušnost a závratě. Pokud si nemocný při panické atace změří TK, velmi často spojuje své obtíže s “nekorigovanou“ hypertenzí. Obvykle bývá obtížné pacienta přesvědčit, že se jedná o poruchu psychickou a nikoliv somatickou.

#### **Léčba:**

Opakované podrobné poučení pacienta o hypertenzi a přirozeném kolísání TK je prvním předpokladem léčebného úspěchu. Pacientům v těchto případech zakazujeme používání domácího tonometru.

Neznáme žádnou škodlivější strategii léčby, než doporučit pacientovi domácí měření TK při obtížích s tím, že podle aktuálních hodnot TK akutně užije nebo jindy naopak vynechá léky ke snížení TK. Tento postup má vysokou “úspěšnost“, co se týče akcentace úzkostných

poruch a nese riziko symptomatické hypotenze včetně závažných příhod s ní spojených. U nemocných, kteří nemají známky akutně progredujícího orgánového postižení, nejsou žádné důkazy o tom, že by krátkodobá korekce TK ad hoc podanou medikací dokázala příznivě ovlivnit krátkodobou nebo dlouhodobou prognózu. Existuje doložené riziko poškození přílišným poklesem TK po jednorázovém podání rychle působícího antihypertenziva, což se týká i captoprilu (61)

V chronické medikaci se snažíme, aby v kombinační léčbě těchto pacientů byly obsaženy léky s dlouhým setrvalým účinkem. Antihypertenziva však nehrají v léčbě tzv. paroxysmální hypertenze rozhodující roli. Prakticky jedině, co může krom důkladného poučení pacienta vést ke zlomu, je včasné zahájení medikace moderním antidepresivem. Dobré zkušenosti v této indikaci jsou se sertralinem a escitalopramem.

### **IX. Léčba hypertenze v perioperačním období**

Hypertenze je nejčastějším rizikovým faktorem v předoperačním období a je také nejčastějším důvodem pro odložení chirurgického výkonu. Operační riziko u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí 1. a 2. stupně, bez kardiovaskulárního a renálního onemocnění, není zvýšeno. Při hodnotách TK < 180/110 mm Hg je možno chirurgický výkon provést bez odkladu. Operační riziko narůstá za přítomnosti orgánového poškození a u hypertenze 3. stupně. V těchto případech je nejvhodnější plánovaný chirurgický výkon odložit a postupně snižovat TK (v průběhu několika týdnů). Mnohdy se však jedná jen o reaktivní vzestup TK před operací a je vhodné měřit TK opakovaně. V případě urgentního nebo emergentního chirurgického výkonu je třeba vzít v úvahu riziko na jedné straně a potenciální profit a urgentní potřebu výkonu na straně druhé.

Předoperační vyšetření hypertenika zahrnuje pečlivé odebrání anamnézy, fyzikální vyšetření, opakované měření TK, 12svodové EKG, a laboratorní vyšetření. Existuje 6 základních prediktorů závažných KV komplikací (Tab 14).

Antihypertenzní léčba má být obecně podávána až do dne operace. Léčba beta-blokátory nemá být přerušována. Zahájení léčby beta-blokátory v předoperačním období může být zvažováno u pacientů se dvěma a více rizikovými faktory, u pacientů s ICHS a v případě velmi rizikového chirurgického výkonu. Léčba beta-blokátory má být iniciována minimálně jeden den před plánovaným chirurgickým výkonem, ideálně jeden týden až jeden měsíc.

ACEI a AT<sub>1</sub>-blokátory mohou teoreticky ztlumit kompenzační aktivaci systému RAS během operace a vyústit v protražovanou hypotenzi. Z tohoto důvodu je jejich podávání obvykle přerušeno den před plánovaným výkonem, a to zejména u pacientů se srdečním selháním, kteří mají nízké hodnoty TK.

## **X. Přídavná léčba**

### ***Protidestičková léčba***

Protidestičková terapie (zejména kyselinou acetylsalicylovou v dávkách kolem 100 mg denně) je vhodná u pacientů s již prodělanou KV příhodou, neboť bylo prokázáno, že snižuje riziko CMP a infarktu myokardu. U ostatních hypertoniků by měla být zvážena, pokud jsou ve zvláště vysokém riziku nebo mají renální insuficienci. Proto se rutinní podávání nízké dávky ASA u hypertoniků bez manifestního KV onemocnění paušálně již nedoporučuje. U hypertoniků je vhodné zahájit podávání nízkých dávek ASA až po dosažení uspokojivé kontroly krevního tlaku.

### ***Hypolipidemická léčba***

Statiny podáváme hypertonikům s 10letým rizikem fatální KV příhody  $\geq 5\%$  dle tabulek SCORE, pokud nefarmakologickou léčbou nebylo dosaženo cílových hodnot LDL-cholesterol  $< 2,5$  mmol/l.

Pokud hypertonik má zároveň manifestní ICHS, periferní aterosklerózu, DM nebo prodělal CMP, tj. je ve velmi vysokém KV riziku, podáváme statiny tak, jak je doporučováno u příslušných onemocnění. Obecným cílem u těchto nemocných je dosáhnout LDL-cholesterolu  $< 1,8$  mmol/l (3). Sekundární cílovou hodnotou lipidů je non-HDL-cholesterol nebo apo-B, který je sledován především u hypertoniků s vyšší hladinou triglyceridů (TG) nebo s aterogenní dyslipidemií (vyšší TG a/nebo nižší HDL-cholesterol). U těchto pacientů připadá v úvahu kombinovaná hypolipidemická léčba.

## **X. Organizace péče o nemocné s hypertenzí**

Většina nemocných s hypertenzí je léčena praktickými lékaři, specializovanou péčí o nemocné zajišťují podle převažující problematiky internisté, kardiologové, nefrologové, resp. endokrinologové. Důležité je časně odhalení hypertenze, neboť asi 1/4 pacientů o své hypertenzi neví. Lze toho dosáhnout zejména měřením TK při každé návštěvě v ordinaci kteréhokoliv lékaře a měřením TK u rizikových skupin (potomci z hypertenzních rodin, diabetici).

V České republice fungují Centra pro hypertenzi akreditovaná Evropskou společností pro hypertenzi (viz příloha 1). Jejich úkolem je kromě výzkumu a výuky zejména péče o komplikované nemocné s hypertenzí. Jsou zde především podrobně vyšetřováni a dále léčeni nemocní s podezřením na sekundární hypertenzi, nemocní s rezistentní hypertenzí, u kterých se pseudorezistence jeví jako málo pravděpodobná, a hypertonici se závažnými přidruženými onemocněními vyžadujícími komplexní péči. V centrech jsou také sledovány těhotné ženy s hypertenzí.



prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc

III. interní klinika LF UK a FN

U nemocnice 1, Praha 2

128 08

e-mail: jwidi@lf1.cuni.cz

1. Filipovský J, Widimský J, Ceral J, Cífková R, Horký K, Linhart A, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitřní lékařství : orgán Československé společnosti pro vnitřní lékařství, sekce Československé lékařské společnosti J E Purkyně. 2012;58(10):785-801.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013;31(7):1281-357.
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37(29):2315-81.
4. Cífková R, Bruthans J, Adámková V, Jozífová M, Galovcová M, Wohlfahrt P, et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006-2009. Studie Czech post-MONICA. Cor et vasa : časopis České kardiologické společnosti. 2011;53(4-5):220-9.
5. Linhart A, Ceral J, Filipovský J. Praktický postup České společnosti pro hypertenzi: Měření krevního tlaku. 1. část, Obecné principy. Hypertenze & kardiovaskulární prevence. 2016;5(2):24-7.
6. Ceral J, Linhart A, Filipovský J. Praktický postup České společnosti pro hypertenzi: Měření krevního tlaku. 2. část, Měření krevního tlaku v ordinaci. Hypertenze & kardiovaskulární prevence. 2016;5(2):28-33.
7. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2014;32(7):1359-66 10.097/HJH.0000000000000221.
8. Filipovský J, Seidlerová J, Kratochvíl Z, Karnosová P, Hronová M, Mayer O, Jr. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. Blood Press. 2016;25(4):228-34.
9. Zelinka T, Widimský J, Ceral J, Filipovský J. Jak postupovat při podezření na sekundární arteriální hypertenzi. Vnitřní lékařství : orgán Československé společnosti pro vnitřní lékařství, sekce Československé lékařské společnosti J E Purkyně. 2016;62(9):740-5.
10. Lovell AR, Ernst ME. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. Curr Hypertens Rep. 2017;19(5):39.
11. Linhart A. Echokardiografické hodnocení strukturálních změn levé komory u hypertenze. Hypertenze & kardiovaskulární prevence. 2015;4(2):39-43.

12. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2016;374(21):2009-20.
13. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122(3):290-300.
14. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Merlino L, et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension*. 2011;58(4):566-72.
15. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, Falvey H, Lafeuille M-H, Duh MS. Initial Combination Therapy Reduces the Risk of Cardiovascular Events in Hypertensive Patients: A Matched Cohort Study. *Hypertension*. 2013;61(2):309-18.
16. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *The New England journal of medicine*. 2015;373(22):2103-16.
17. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016;388(10056):2142-52.
18. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone: Antihypertensive and Metabolic Effects. *Hypertension*. 2015;65(5):1041-6.
19. Patel A, Group AC, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, 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):829-40.
20. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68.
21. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD001841.
22. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2014;371(11):993-1004.
23. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2008;359(23):2417-28.
24. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906.
25. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2011;29(8):1649-59.
26. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine*. 2008;358(15):1547-59.

27. Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ*. 2011;342:d643.
28. Grebla RC, Rodriguez CJ, Borrell LN, Pickering TG. Prevalence and determinants of isolated systolic hypertension among young adults: the 1999-2004 US National Health And Nutrition Examination Survey. *J Hypertens*. 2010;28(1):15-23.
29. McEniery CM, Yasmin, Wallace S, Maki-Petaja K, McDonnell B, Sharman JE, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension*. 2005;46(1):221-6.
30. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *The New England journal of medicine*. 2008;358(18):1887-98.
31. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged  $\geq 75$  Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673-82.
32. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33(2):195-211.
33. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33(7):1321-41.
34. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352(9137):1347-51.
35. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1069-75.
36. Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA, McKeith IG, Ford GA. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology*. 2008;70(19 Pt 2):1858-66.
37. Group PC. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet*. 2001;358(9287):1033-41.
38. Group SPSS, Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9891):507-15.
39. Group AS, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2010;362(17):1575-85.
40. Mancia G, Cannon CP, Tikkanen I, Zeller C, Ley L, Woerle HJ, et al. Impact of Empagliflozin on Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension by Background Antihypertensive Medication. *Hypertension*. 2016;68(6):1355-64.
41. Sinha AD, Agarwal R. Thiazide Diuretics in Chronic Kidney Disease. *Current Hypertension Reports*. 2015;17(3):13.
42. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of

- Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
43. Špinar J, Hradec J, Špinarová L, Vítovec J. Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016. Přípraven Českou kardiologickou společností. *Cor et vasa : časopis České kardiologické společnosti.* 2016;58(5):597-636.
  44. Ceral J, Habrdová V, Voříšek V, Bima M, Pelouch R, Solař M. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res.* 2011;34(1):87-90.
  45. Štrauch B, Petrák O, Zelinka T, Rosa J, Šomlóová Z, Indra T, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens.* 2013;31(12):2455-61.
  46. de Leeuw PW, Bisognano JD, Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Kroon AA, et al. Sustained Reduction of Blood Pressure With Baroreceptor Activation Therapy: Results of the 6-Year Open Follow-Up. *Hypertension.* 2017;69(5):836-43.
  47. Fadl Elmula FE, Jin Y, Yang WY, Thijs L, Lu YC, Larstorp AC, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press.* 2015;24(5):263-74.
  48. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017.
  49. Lobo MD, Sobotka PA, Pathak A. Interventional procedures and future drug therapy for hypertension. *Eur Heart J.* 2017;38(15):1101-11.
  50. Conen D, Aeschbacher S, Thijs L, Li Y, Boggia J, Asayama K, et al. Age-specific differences between conventional and ambulatory daytime blood pressure values. *Hypertension.* 2014;64(5):1073-9.
  51. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Grassi G, et al. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. *J Hypertens.* 2009;27(8):1672-8.
  52. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H, et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension.* 2009;54(2):226-32.
  53. Mancia G, Bombelli M, Cuspidi C, Facchetti R, Grassi G. Cardiovascular Risk Associated With White-Coat Hypertension: Pro Side of the Argument. *Hypertension.* 2017;70(4):668-75.
  54. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2007;25(11):2193-8.
  55. Franklin SS, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu Y, et al. Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice. *Hypertension.* 2013;61(5):964-71.
  56. Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1(4):170-8.
  57. Webster LM, Myers JE, Nelson-Piercy C, Harding K, Cruickshank JK, Watt-Coote I, et al. Labetalol Versus Nifedipine as Antihypertensive Treatment for Chronic Hypertension in Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Hypertension.* 2017;70(5):915-22.

58. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *The New England journal of medicine*. 2017;377(7):613-22.
59. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild preeclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9694):979-88.
60. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J*. 2008;156(5):918-30.
61. Hodsman GP, Isles CG, Murray GD, Usherwood TP, Webb DJ, Robertson JI. Factors related to first dose hypotensive effect of captopril: prediction and treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6368):832-4.