

# Moderné trendy v liečbe hypertenzie

## Modern trends in the treatment of hypertension

Ján Murín<sup>1</sup>, Jozef Bulas<sup>1</sup>, Martin Wavruch<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

<sup>2</sup>Ústav klinickej farmakológie LF UK, Bratislava

✉ prof. MUDr. Ján Murín, CSc. | jan.murin@gmail.com | www.unb.sk

Doručené do redakcie 1. 3. 2019

Prijaté po recenzii 30. 4. 2019

### Abstrakt

V minulom roku (2018) publikovali dve veľké odborné spoločnosti (Európska kardiologická a Európska hypertenziologická spoločnosť) Odporúčanie pre liečbu hypertenzie. Boli preložené a publikované s komentármi našich odborníkov len nedávno. Oplatí sa to prečítať, lebo je poučné pre klinickú prax. Do popredia ide kombinovaná anti-hypertenzívna liečba (dvoj- či trojkombinácia) a zdôrazňuje sa potreba riešiť u chorého aj prídátne rizikové faktory a kardiovaskulárne ochorenia (fibrilácia predsiení, srdcové zlyhávanie, renálne ochorenia), a podľa toho vyberáme typ kombinácie liečiv. Informácie sú užitočné pre našich lekárov a pre ich pacientov.

**Kľúčové slová:** hypertenzia – kardiovaskulárne zmeny u hypertenzie – liečba hypertenzie

### Abstract

In the last year (2018) two big societies (European Society of Cardiology and European Society of Hypertension) published Guidelines for the treatment of hypertension. They were translated and published also with a commentary of our experts. It will be good for our doctors to read them as they will notice some important facts for their clinical practices. There is also a trend in the treatment of hypertension to use drug combination pills (two or three drugs in a pill) and to treat also other cardiovascular risk factors and diseases (atrial fibrillation, heart failure, renal disease) and this will need to give the responsible patient the best drug combination. Information are useful here also for education of patients.

**Key words:** cardiovascular hypertensive changes – hypertension – treatment of hypertension

### Úvod

Hypertenzia (HT) je najčastejším, ľahko zistiteľným a reverzibilným rizikovým faktorom (RF) významných a častých kardiovaskulárných ochorení: infarktu myokardu, cievnnej mozgovej príhody, srdcového zlyhávania, predsieňovej fibrilácie, disekcie aorty, periférneho arteriálneho ochorenia a tiež zhoršovania kognície [1]. Globálna záťaž hypertenziou vo svete i u nás stúpa, hlavne pre predlžovanie veku a pre epidémiu obezity. Hypertenzia je najväčším prispievateľom výskytu mozgových cievnych príhod (príčinne sa tu podieľa na dvoch tretinách mozgových porážok), ale i výskytu ischemickej choroby srdca (príčinne asi u polovice chorých), pričom významnú spoluúčasť tu má aj tzv. prehypertenzia (TK  $\geq$  130–139/85–89 mm Hg) [2]. Hypertenziu definujeme ako krvný tlak  $\geq$  140/90 mm Hg v ambulancii u lekára, ale epidemiologické údaje preukazujú kontinuálny pozitívny vzťah medzi rizikom mortality na mozgové príhody a ICHS od hodnôt krvného tlaku  $\geq$  115/75 mm Hg [3].

Isté behaviorálne okolnosti prispievajú k vzostupu krvného tlaku: fajčenie (nikotín) cigariet prechodne zvyšuje krvný tlak o 10–20 mm Hg, mierny konzum alkoholu tlak neovplyvňuje (ale veľký konzum áno), čierna káva veľký vplyv nemá, vývoj nadváhy/obezity prispieva k včasnému výskytu hypertenzie, podobne vyšší príjem sodíka (soli), ale vyšší príjem draslíka bráni naopak vzostupu tlaku. Tieto fakty sú podkladom nefarmakologickej liečby hypertenzie [4].

### Mechanizmy primárnej (esenciálnej) hypertenzie

Poznáme isté hemodynamické podtypy hypertenzie [5]: 1) Systolická hypertenzia (mladí dospelí vo veku 17–25 rokov, a skôr muži, starší  $\geq$  65 rokov; abnormality: zvýšený minútový objem a tuhšia stena aorty najskôr pre zvýšenú aktivitu sympatiku), 2) Diastolická hypertenzia v strednom veku (30–50 rokov) a niekedy systolicko-diastolická HT (obvykle ak stúpa hmotnosť, tak je tu aj zvýšená systémová

vaskulárna rezistencia s nevhodne normálnym srdcovým výdajom ale s expanziou plazmatického objemu pretože oblička nevie vylúčiť prebytok soli), 3) Izolovaná systolická hypertenzia u starších (stuhnutie aorty a artérií, skôr u žien a asociuje so srdcovým zlyháváním so zachovanou systolickou funkciou ľavej komory).

#### Mechanizmy vývoja hypertenzie:

- **nervové mechanizmy:** ako aktivita sympatického nervového systému, karotické a aortálne baroreceptory, renálny nervový systém (afferentný i eferentný), aktivita parasympatiky (n. vagus) sú predmetom cielenej liečby [6–8]; aj hypertenzia pri obezite vzniká aktiváciou sympatiky [8], a podobne je tomu i u „obštrukčného sleep apnoe“ syndrómu [9]
- **renálne mechanizmy:** dominantným faktorom je tu neschopnosť (získaná či vrodená) obličky vylučovať prebytok nátría v organizme; retencia sodíka zväčšuje objem plazmy, tiež srdcový výdaj, a tak aktivuje autoreguláciu v organizme, ktorá vedie k vzostupu vaskulárnej (systémovej) rezistencie: sem patria osoby s fetálnou poruchou výživy (narodia sa ako „malé“ deti, majú menej nefrónov), ale sú i osoby s genetickým defektom vylučovania sodíka [10]
- **vaskulárne mechanizmy** (alterácia štruktúry a funkcie malých i veľkých artérií sú veľmi dôležité pri vzniku i pri progresii hypertenzie): endotelová dysfunkcia podporuje neurohormonálnu aktiváciu a vaskulárnu remodeláciu (nárast intimo-mediálneho zhrubnutia, podpora vazokonstrikcie, poškodzovanie aj orgánových funkcií v dôsledku poruchy prekrvenia) [11]
- **hormonálne mechanizmy** sú tu tiež dôležité, osobitne RAAS (renin angiotenzin aldosterónový systém), lebo pri jeho aktivácii je uľahčený vývoj endotelovej dysfunkcie i vaskulárnej remodelácie; aktivácia RAAS však podporuje i rozvoj aterosklerózy (tvorbou kyslíkových radikálov, podporou vaskulárnej inflamácie a fibrózy – hlavne pôsobením aldosterónu) [11,12]

#### Orgánové poškodenia pri hypertenzii

- **srdce:** hypertrofia ľavej komory (ĽK), EKG je málo senzitivná, ale prítomnosť hypertrofie svedčí o ťažkej hypertenzii so zlou prognózou, hlavne ak sú i prejavy preťaženia, t.j. strain pattern [13,14]; echokardiografia je senzitivnejšia a presnejšia a je pri hypertrofii i prediktorom mortality [15,16], ponúka aj hodnotenie štruktúry i funkcie srdca, porucha relaxácie ĽK, dilatácia ľavej predsieňe (zvyšuje riziko arytmií – hlavne výskytu predsieňovej fibrilácie) a srdcové zlyhávanie [17]
- **artérie:** na karotidách hľadáme intimo-mediálne zhrubnutie a plaky (predikcia KV-rizika) [18], na veľkých artériách možno merať rýchlosť pulzovej vlny (svedčí o tuhosti tepny, je rizikovým faktorom KV-morbidity) [19], ABI (Ankle-Brachial Index) s hodnotu < 0,9 svedčí o prítomnosti periférneho arteriálneho ochorenia (osobitne dolných končatín), čo pridáva na KV-riziko chorého [20]
- **obličky:** často poškodená funkcia (albuminúria hodnotená pomerom albumín/kreatinín a redukcia eGF/

glomerulárnej filtrácie < 60 ml/min) [21], čo zvyšuje KV-riziko chorého

- **oči (retinopatia):** detegovaná vyšetrením u očného lekára – predikuje morbiditu i mortalitu [22,23]
- **mozog:** poškodenie (hlavne mozgová cievna príhoda dokonaná či tranzientná), magnetická rezonancia zistí mikroinfarkty, hyperintenzity bielej hmoty, mikrokrvácania, atrofiu [24–25]; vtedy býva zlá prognoza chorého!

#### Liečba hypertenzie

Venujme sa tu len farmakologickej liečbe (zmena životného štýlu je jasne definovaná a liečba prístrojová, napr. renálna denervácia, baroreflexná stimulácia, ešte nepatria do rutínnej liečby). Metaanalýzy klinických randomizovaných štúdií preukázali, že redukcia systolického TK o 10 mm Hg a diastolického TK o 5 mm Hg vedie k významnej redukcii výskytu veľkých KV-príhod o 20 %, celkovej mortality o 10–15 %, cievných mozgových príhod o 35 %, koronárnych príhod o 20 % a srdcového zlyhávania o 40 % [26,27]. Pacienti v II. a III. štádiu hypertenzie, ale aj pacienti v I. štádiu (ale s vysokým KV-rizikom) majú hneď obdržať farmakologickú liečbu (pri rozhodovaní o liečbe má prednosť pred hodnotami TK celkové KV-riziko chorého) [27].

Odporúčania Európskej kardiologickej a Európskej hypertenziologickej spoločnosti (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension – ESC/ESH, 2018) inkorporovali do praxe výsledky klinickej štúdie SPRINT (podskupina so systolickým TK < 140 a druhá < 120 mm Hg), viac ako 9 000 pacientov vo vysokom KV-riziku, ale vylúčení zo štúdie boli diabetici a osoby s preknanou mozgovou cievnu príhodou [28,29], v ramene liečby s dosiahnutým systolickým TK 121 mm Hg (oproti ramenu liečby s tlakom 136 mm Hg) bola prítomná 25% redukcia výskytu veľkých KV-príhod a 27% redukcia celkovej mortality (avšak meranie TK v štúdiu bolo „automatickým meračom“ bez prítomnosti zdravotníka, teda i bez prítomnosti „fenoménu bieleho pláštá“, a preto sa predpokladá, že horeuvedené hodnoty krvného tlaku by sa pohybovali pri klasickom hodnotení úrovne tlaku okolo 130–140 a 140–150 mm Hg). A tak tieto „Odporúčania, 2018“ uprednostňujú liečiť krvný tlak k hodnote < 140/90 mm Hg u všetkých pacientov, a len ak je táto hladina krvného tlaku dobre tolerovaná, dá sa cielieť liečbou aj k hodnote okolo 130/80 mm Hg (nie < 120 mm Hg systolického tlaku) [28,29].

**Ciele liečenej hypertenzie u diabetikov:** u „diabetes 1 typu“ je liečba renoprotektívna, ide tu o mladých pacientov a údaje zo štúdií nevedia jasne povedať, aký cieľový tlak odporúčať. U diabetikov 2. typu je údajov zo štúdií oveľa viac: odporúča sa cieľová hodnota systolického tlaku okolo 130 mm Hg (nižšia len ak je tolerovaná), u starších (≥ 65 rokov) je to 130–140 mm Hg (nikdy neliečiť k hodnote < 120 mm Hg) [30,31]. A ciele u starších (≥ 65 rokov) pacientov sú odporúčané k hodnote systolického TK 140–150 mm Hg (mnohé štúdie to tak mali), a nie k hodnotám < 130 mm Hg.

**Vlastná liečba:** odporúčania poznajú tieto liečivá – ACE inhibítory, sartany, betablokátory, kalciové blokátory a diuretiká (tiazidy), nakoľko sú účinné, otestované mnohými štúdiami (redukujú KV-príhody) a hlavný ich účinok je z poklesu krvného tlaku [26,32–34]. Sú aj iné triedy antihypertenzív (alfablokátory, centrálné pôsobiace lieky, mineralokortikoidné antagonisty), ktorých účinnosť bola menej prešetrená štúdiami a mávajú i viac nežiaducich účinkov – sú teda doplnkom liečby, keď je to potrebné.

- **ACE inhibítory a sartany** sú široko používané, majú podobnú účinnosť, sartany majú niečo menej nežiaducich účinkov (hlavne kašeľ), tieto dve liečivá nekombinujeme, redukujú albuminúriu, redukujú výskyt predsieňovej fibrilácie, sú užitočné po prekonaní infarktu a pri srdcovom zlyhávaní [33,34,35,36].
- **Kalciové blokátory** sú tiež široko používané a majú väčší efekt v prevencii cievnej mozgovej príhody, úspešne prispievajú k redukcii proteínúrie a hypertrofi ľavej komory, tiež redukujú proces aterosklerózy [34,37]. Sú dvoch typov: dihydropyridíny (hlavne amlodipín) a nondihydropyridíny (hlavne diltiazem a verapamil). Sú všetky účinnými antihypertenzívami a tie druhé redukujú aj srdcovú frekvenciu [34,37].
- **Tiazidové diuretiká** (hlavne indapamid, menej hydrochlorotiazid) sú tiež účinné antihypertenzíva [38], treba tu kontrolovať jonogram (riziko hypokaliémie), majú tendenciu zvyšovať riziko vývoja diabetu, ich efekt je nižší pri GF < 45 ml/min [39].
- **Betablokátory** významne redukujú riziko vzniku mozgových cievnych príhod, srdcového zlyhávania i iných KV-príhod [38]. Dávame ich obvykle do kombináčnej liečby (podobne i diuretiká), tiež sú niečo prodiabetogénne (u osôb s metabolickým syndrómom). Osobitne užitočné sú pri výskyte anginy pectoris, po infarkte myokardu, u srdcového zlyhávania. Niekedy uprednostňujeme betablokátory s vazodilatačným účinkom (sú bezpečnejšie a viac ovplyvnia aj centrálny krvný tlak a tuhosť aorty) [40,41].
- **Iné antihypertenzíva:** alfablokátor (doxazosin) je menej účinný ako spironolakton (u rezistentnej hypertenzie, štúdia PATHWAY-2) a spironolakton je indikovaný ako štvrtý liek pri rezistentnej hypertenzii [42]. Centrálné aktívne liečivá dnes využívame pomenej.

## Záver

Horeuvedené lieky, hlavne v kombinácii, vedú kontrolovať krvný tlak, ale treba edukovať chorého, aby lieky aj pravidelne užíval. Kombináčná liečba dnes v praxi dominuje, hlavne ACE-inhibítor či sartan s diuretikom alebo kalciovým blokátorom. Máme dnes aj trojkombinácie liečiv, sú účinné a zlepšuje sa tu aj užívanie liekov v dlhodobom režime. Voľba kombinácie závisí i od toho, akými komorbiditami pacient trpí. A kombinujeme lieky z rôznych skupín, aby blokovali rozdielne mechanizmy vzniku/progresie hypertenzie. ESC/EHS odporúčania publikujú schému antihypertenzívnej liečby u chorých s nekomplikovanou hypertenziou, u hypertonikov s ICHS či s obličkovým

ochorením, či so srdcovým zlyhávaním a s predsieňovou fibriláciou. Ale aj naši experti nedávno publikovali prístup k liečbe hypertenzie [43].

*Práca bola podporená grantom VEGA 1/0112/17 a grantom VEGA1/0807/18*

## Literatúra

1. Blacher J, Levy BI, Mourad JJ et al. From epidemiological transition to modern cardiovascular epidemiology: hypertension in the 21st century. *Lancet* 2016; 388(10043): 530–532. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00002-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00002-7)>.
2. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet* 2015; 386(9995): 801–812. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61468-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61468-9)>.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349): 1903–1913. Erratum in *Lancet* 2003; 361(9362): 1060.
4. Veiras LC, Han J, Ralph DL et al. Potassium Supplementation Prevents Sodium Chloride Cotransporter Stimulation During Angiotensin II Hypertension. *Hypertension* 2016; 68(4): 904–912. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07389>>.
5. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016;34(10): 1887–1920. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000001039>>.
6. Victor RG. Carotid baroreflex activation therapy for resistant hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12(8): 451–463. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2015.96>>.
7. Gulati R, Raphael CE, Negoita M et al. The rise, fall and possible resurrection of renal denervation. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13(4): 238–244. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2016.1>>.
8. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res* 2015; 116(6): 976–990. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303604>>.
9. Taylor KS, Murai H, Millar PJ et al. Arousal from sleep and sympathetic excitation during wakefulness. *Hypertension* 2016; 68(6): 1467–1474. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08212>>.
10. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;362(7): 590–599. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0907355>>.
11. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodelling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens* 2006;24(6): 983–991. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000226182.60321.69>>.
12. Briet M, Schiffrin EL. Vascular actions of aldosterone. *J Vasc Res* 2012; 50(2): 89–99. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000345243>>.
13. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311(23): 2387–2396. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.5616>>.
14. Okin PM, Devereux RB, Jern S et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292(19): 2343–2349. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.19.2343>>.
15. de Simone G, Izzo R, Chinali M et al. Does information on systolic and diastolic function improve prediction of a cardiovascular event by left ventricular hypertrophy in arterial hypertension? *Hypertension* 2010; 56(1): 99–104. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150128>>.
16. de Simone G, Izzo R, Aurigemma GP et al. Cardiovascular risk in relation to a new classification of hypertensive left ventricular geometric

- abnormalities. *J Hypertens* 2015; 33(4): 745–754. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000000477>>.
17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD 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): 2129–2200. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>>.
  18. Nambi V, Chambless L, Folsom AR et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(15): 1600–1607. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.075>>.
  19. [Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration]. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: „establishing normal and reference values“. *Eur Heart J* 2010; 31(19): 2338–2350. <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq165>>.
  20. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300(2): 197–208. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.300.2.197>>.
  21. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286(4): 421–426.
  22. Breslin DJ, Gifford RW Jr, Fairbairn JF II et al. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension *JAMA* 1966;195: 335–338.
  23. Frant R, Goen J. Prognosis of vascular hypertension: a 9 year follow-up study of 418 cases. *Arch Intern Med (Chic)* 1950; 85(5): 727–750.
  24. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27(8): 1274–1282.
  25. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007; 6(7): 611–619. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70170-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70170-9)>.
  26. Etterhad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387(10022): 957–967. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)>.
  27. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32(12): 2285–2295. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000000378>>.
  28. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33): 3021–3104. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>>.
  29. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK et al. [SPRINT Research Group]. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373(22): 2103–2116. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>>.
  30. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. [ADVANCE Collaborative Group]. 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): 829–840. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61303-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61303-8)>.
  31. Beckett N, Peters R, Leonetti G et al. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2014;32(7): 1478–1487. discussion 1487. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000000195>>.
  32. Emdin CA, Rahimi K, Neal B et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313(6): 603–615. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.18574>>.
  33. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017; 35(11): 2150–2160. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000001547>>.
  34. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 15. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33(7): 1321–1341. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000000614>>.
  35. Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: deeds and misdeeds. *J Hypertens* 2005; 23(12): 2113–2118.
  36. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26(7): 1282–1289. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e328306be2>>.
  37. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013ESH/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). *Eur Heart J* 2013; 34(28): 2159–2219. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehf151>>.
  38. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000000447>>.
  39. Zillich AJ, Garg J, Basu S et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48(2): 219–224. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000231552.10054.aa>>.
  40. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(18): 2227–2236. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.18.2227>>.
  41. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension* 2012; 59(4): 893–898. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189589>>.
  42. Williams B, MacDonald TM, Morant S et al. [British Hypertension Society’s PATHWAY Studies Group]. Spironolactone versus placebo bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomized, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386(10008): 2059–2068. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00257-3)>.
  43. Filipová S, Gašpar L, Vachulová A et al. Komentár k 2018 ESC/ESH Odporúčaniam manažmentu arteriálnej hypertenzie. *Cardiol Lett* 2018; 27(6): 282–288