



Vzdělávání v kardiologii | Education in cardiology

Hypertenze a ischemická choroba srdeční

(Hypertension and ischemic heart disease)

Jindřich Špinar

Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 29. 10. 2012

Přijat: 4. 11. 2012

Dostupný online: 10. 11. 2012

Klíčová slova:

Hypertenze

Ischemická choroba srdeční

Tepová frekvence

SOUHRN

Hypertenze je jedním z hlavních rizikových faktorů ischemické choroby srdeční, správná kontrola krevního tlaku je základem primární i sekundární prevence ischemické choroby srdeční. V primární prevenci je doporučeno kontrolovat účinně krevní tlak, tj. mít hodnoty < 140/90 mm Hg, u nemocných v sekundární prevenci se doporučovalo < 130/85 mm Hg. Základem léčby hypertenze u nemocných s ischemickou chorobou srdeční jsou inhibitory ACE a/nebo antagonisté AII (studie HOPE, EUROPA a PEACE) v kombinaci s beta-blokátory, při jejich intoleranci s verapamilem.

Epidemiologická data ukazují vzestup kardiovaskulární mortality již od tlaku 110/70 mm Hg. Česká, evropská i americká guidelines ze začátku 21. století doporučují krevní tlak u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) snižovat pod 130/80 mm Hg. Data ze studií INVEST a ACCORD však vedou k přehodnocení („reappraisal“) těchto přísných doporučení a dnes doporučená hodnota krevního tlaku v sekundární prevenci je vysoký normální krevní tlak, tedy 130–139 mm Hg/80–89 mm Hg. (Česká doporučení z roku 2012 navrhuji kolem 130/80 mm Hg.)

Studie INVEST je největší klinická studie, která se cíleně zaměřila na hyperteniky s ICHS, a její výsledky prokázaly, že verapamil je vhodná alternativa k beta-blokátorům a že kontrola krevního tlaku pod 140/90 je nutná, ale snižování pod 130/80 mm Hg již nepřináší další prospěch.

Studie s beta-blokátory prokázaly, že snížení srdeční frekvence vede ke zlepšení prognózy nemocných. Tuto hypotézu definitivně potvrdily studie BEAUTIFUL a SHIFT. Doporučená tepová frekvence pro nemocné v sekundární prevenci je 50–70/min.

© 2012, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Hypertenze a ischemická choroba srdeční

U pacientů s vysokým krevním tlakem musíme vždy pátrat po poškození cílových orgánů (hypertrofie levé komory, mikroalbuminurie, angioskleróza/retinopatie na očním pozadí) a na ně navazujících komplikacích (komorová dysfunkce a manifestace ischemické choroby). Přes trvalý pokles celkové a kardiovaskulární úmrtnosti ve většině rozvinutých zemí je kardiovaskulární mortalita stále vysoká. Proto včasná prevence a léčba hypertenze a ischemické choroby srdeční může vést k dalšímu zlepšení současného stavu.

Hypertenze obecně zdvojnásobuje riziko kardiovaskulárních onemocnění a významně akceleruje rozvoj aterosklerózy [1]. Zásadní úlohu při rozvoji aterosklerotického procesu hraje krevní tlak. Ateroskleróza se jen vzácně objevuje v těch částech krevního řečiště, kde je nízký tlak, např. v plicních tepnách nebo žilách. Riziko kardiovaskulárních komplikací narůstá kontinuálně s vyšší krevního tlaku, a to již od tlaku 110/70 mm Hg. Systolický krevní tlak má vyšší prediktivní hodnotu pro úmrtnost, zvláště u starších osob, kde je nejčastějším typem izolovaná systolická hypertenze. Hypertenze se jen vzácně vyskytuje izolovaně od ostatních rizikových faktorů aterosklerózy.

Adresa: Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, e-mail: jspinar@fnbrno.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2012.11.002

Nacházíme ji často společně s dyslipidemií, poruchou glukózové tolerance nebo diabetem, abdominální obezitou, hyperinzulinemií a hyperurikemií, což v poslední době často shrnujeme pod pojem metabolický syndrom.

Mezi základní vyšetření hypertenika by mělo patřit posouzení možného výskytu ischemické choroby srdeční pomocí EKG, případně echokardiografie (koronarografie při bolestech či dušnosti), všech složek metabolického syndromu, ale i posouzení možného poškození ledvin zjišťováním mikroalbuminurie papírkovou metodou. Při záchytu albuminu v moči se riziko poškození srdce dva- až čtyřikrát zvyšuje, a je tedy indikací nejen k zintenzivnění léčby, ale i k dalším případným diagnostickým postupům. Podobně riziko dva- až čtyřikrát zvyšuje výskyt diabetes mellitus.

Základem léčby hypertenze u pacientů s ischemickou chorobou srdeční jsou inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (ACEI), což prokázaly především studie HOPE, EUROPA a PEACE [2–4] z přelomu 20. a 21. století. Při jejich intoleranci je možné užití blokátorů receptoru AT₁ pro angiotensin II (ARB). Do kombinace přidáváme beta-blokátory, nejlépe selektivní bez ISA aktivity. Při intoleranci beta-blokátorů je alternativou verapamil. U nemocných s anginou pectoris je možné použít blokátory vápníkového kanálu dihydropyridinového typu, při srdečním selhání jsou indikována diuretika.

Kontrola krevního tlaku u chronické ICHS

Léčba hypertenze a ischemické choroby srdeční je předmětem trvalých diskusí, především z obavy ze závislosti vysokých, ale i nízkých hodnot diastolického krevního tlaku a počtu úmrtí na ICHS (tzv. J-křivka). Studie HOT (Hypertension Optimal Treatment) byla v 90. letech první velkou studií, která se pokusila tuto otázku vyřešit [5]. Šlo o randomizovanou studii v oblasti hypertenze, do které bylo zahrnuto 19 193 pacientů ze 26 zemí ve věku 50–80 let (průměr 61,5 roku) s diastolickým krevním tlakem 100–115 mm Hg (průměr 105 mm Hg). Nemocní byli náhodným způsobem rozděleni do tří skupin s rozdílnými cílovými hodnotami diastolického krevního tlaku (< 90, < 85 a < 80 mm Hg). Rozdíly ve výskytu sledovaných příhod a úmrtí v jednotlivých skupinách podle hodnot cílového krevního tlaku byly velmi malé a statistické významnosti dosáhl pouze trend výskytu všech infarktů myokardu, jejichž výskyt byl nižší ve skupině s nižším cílovým tlakem (28% snížení příhod v cílové skupině < 80 mm Hg ve srovnání s cílovou skupinou < 90 mm Hg). Velké kardiovaskulární příhody byly nejnižší při hodnotě krevního tlaku 138,5 mm Hg/82,6 mm Hg.

Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze z roku 2007 udávají pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční vhodný tlak < 130/80 mm Hg [6]. V souladu s přehodnocením těchto doporučení z roku 2009 je pak vhodné zvážit [7,8]:

- Léčebný cíl: systolický krevní tlak < 140 mm Hg a diastolický krevní tlak < 90 mm Hg platí pro celou populaci, bez ohledu na věk. Při pohledu na klinické studie je však zřejmé, že neexistuje jediná velká klinická studie, která by sledovala prospěšnost léčby snížením TK < 140 mm Hg u starších osob. Doporučení pro léčbu je

zde tedy založeno na všeobecném souhlasu o prospěšnosti, ne však na evidence based medicine (EBM).

- Velké dokončené klinické studie (HOT, VALUE, INVEST, ONTARGET) [5,9–11] ukazují prospěch z léčby, pokud je dosaženo krevního tlaku < 140/90 mm Hg. Důkazy pro snížování krevního tlaku < 130 mm Hg však nepřinesla žádná studie. Naznačen byl trend pro snížení výskytu CMP ve studii ONTARGET. Tato studie přinesla také jasné důkazy o rovnocennosti inhibitoru ACE a blokátoru receptoru AT₁ pro angiotensin II.
- Obdobně doporučení pro snižování krevního tlaku < 130/80 mm Hg u diabetiků a/nebo ischemiků není podloženo velkými klinickými studiemi a je pouze spekulativní.
- Existence J-křivky nebyla nikdy přímo potvrzena. Dle některých post hoc analýz velkých klinických studií však zřejmě existuje spodní hranice krevního tlaku, pod kterou by další snížení již bylo nebezpečné. Např. v analýze studie INVEST [12] byli pacienti s sTK < 130 mm Hg dále rozděleni do skupin s klesajícím sTK po 5 mm Hg a sTK < 115 mm Hg byl spojen s vyšší celkovou mortalitou. Také epidemiologické studie ukazují vzestup kardiovaskulárních příhod od tlaku 110/70 mm Hg. Intervenční studie pak ukazují, že vhodný cílový tlak se zdá být mezi hodnotami 120–140/70–90 mm Hg.
- Klinické studie mohou trvat jen omezený počet let (z důvodů ekonomických, medicínských i sociálních), proto použití dat z klinických studií do dlouhodobé prognózy nemocného zůstane vždy spekulativní a má mnohé limitace.

Hypertenze, diabetes mellitus a ischemická choroba srdeční

Diabetes mellitus 2. typu je asi 20× častější než diabetes mellitus 1. typu a prevalence hypertenze u diabetes mellitus 2. typu je 70–80 %. Koexistence hypertenze a diabetu zvyšuje riziko kardiovaskulárních i renálních komplikací, a velmi citlivým markerem prvních známek postižení je proto mikroalbuminurie. Nezpochybnitelné taktéž je, že snižování krevního tlaku u hyperteniků – diabetiků vedlo ke snížení kardiovaskulárních komplikací prakticky ve všech studiích, které zahrnuly všechny třídy anti-hypertenziv, tedy diuretika, beta-blokátory, Ca blokátory, inhibitory ACE i sartany, a tedy, že podstatný je pokles krevního tlaku *per se*. Z některých metaanalýz pak vyplynulo, že diabetici profitují z léčby hypertenze dokonce více než nediabetici. Z doporučení ESC/EHS z roku 2007 pak vyznělo, že začít s léčbou se má již u vysokého normálního tlaku a že cílový tlak je nižší než 130/80 mm Hg. Lékem volby by měly být inhibitory ACE, v případě kašle sartany (ARB) [6].

Pro léčbu hypertenze u diabetiků by mělo být zváženo:

- Farmakologická antihypertenzní léčba je vhodná u nemocných s vysokým normálním tlakem při přítomnosti mikroalbuminurie.
- Všechna antihypertenziva by měla být zvažována s vědomím, že beta-blokátory a diuretika nejsou léky první volby, protože zhoršují inzulinovou rezistenci.

- Nefarmakologická opatření jsou vhodná zejména v případě diabetes mellitus 2. typu, zvláště snížení hmotnosti a nižší příjem sodíku.
- Cílové hodnoty TK jsou $\leq 130/80$ mm Hg.
- Blokáda systému RAAS (ACEI nebo ARB) je preferována. Často je nutná kombinační terapie. Mikroalbuminurie je indikací pro terapii blokátory RAAS (zvláště s duálním vylučováním – trandolapril, spirapril, fosinopril) bez ohledu na hodnoty TK. U diabetiků s ohledem na vysoké kardiovaskulární riziko provádíme komplexní intervenci všech rizikových faktorů včetně podávání statinů.

Studie u diabetiků s ischemickou chorobou srdeční a hypertenzí

Data ze studie UKPDS ukázala, že pacienti s hypertenzí a diabetes mellitus a těsnou kontrolou krevního tlaku mají menší výskyt mikrovaskulárních komplikací. Sledovanými antihypertenzivy byl atenolol a captopril a za těsnou kontrolu hypertenze byl považován krevní tlak $< 150/85$ mm Hg, za méně těsnou $< 180/105$ mm Hg. Těsná kontrola krevního tlaku vedla ke snížení cévních mozkových příhod (RR 0,56; 95% CI 0,35–0,89; $p = 0,013$), srdečního selhání (RR 0,44; 95% CI 0,20–0,94; $p = 0,0043$) a rizika mikrovaskulárních komplikací (RR 0,63; 95% CI 0,44–0,89; $p = 0,0092$). Intenzivnější léčba TK však neovlivnila významně výskyt infarktu myokardu ani celkovou mortalitu [13].

Větev studie ACCORD zaměřená na tlak sledovala, zda snižování systolického krevního tlaku < 120 mm Hg povede ke snížení kardiovaskulárního rizika u diabetiků. Snížení krevního tlaku < 120 mm Hg nemělo však na kardiovaskulární příhody žádný větší vliv ve srovnání se snížením tlaku < 140 mm Hg. Naopak výskyt nežádoucích účinků byl při intenzivním snížení krevního tlaku vyšší. Je třeba ale dodat, že intenzivní snížení vedlo ke snížení rizika cévních mozkových příhod [14].

Studie INVEST randomizovala i 6 400 diabetiků s ischemickou chorobou srdeční a hypertenzí na léčbu atenololem či verapamilem s přidáním diuretika či trandolaprilu s cílovým tlakem $< 130/85$ mm Hg [7]. Pacienti byli hodnoceni dle cílového tlaku na pacienty s těsnou kontrolou TK (< 130 mm Hg), pacienty s běžnou kontrolou

TK (130–140 mm Hg) a pacienty s nekontrovaným TK (≥ 140 mm Hg). Nejvyšší výskyt kardiovaskulárních příhod byl u nemocných s nekontrovaným systolickým krevním tlakem. Překvapivě lepší prognózu měli pacienti s běžně kontrovaným tlakem (130–140 mm Hg) než nemocní s těsně kontrovanou hypertenzí a hodnotami sTK < 130 mm Hg, a to zhruba již od třetího roku studie [12] (viz obr. 1).

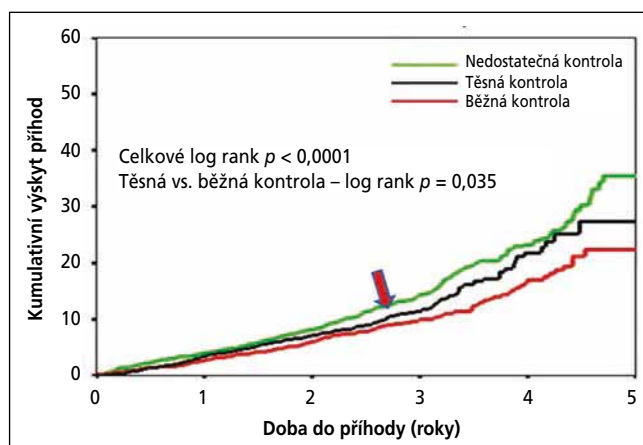
Ischemická choroba srdeční a srdeční frekvence (SF)

Srdeční frekvence předpovídá mortalitu u zdravých lidí, u hypertoniků, pacientů po infarktu myokardu, se srdečním selháním, s metabolickým syndromem i starších osob. Klidová tachykardie přispívá ke snížení délky života. Zda jde pouze o odraz aktivity sympatiku nebo jiné patofyziologické mechanismy, není zcela jasné. Proto se zdá být rozumné snížit tepovou frekvenci, a tím i nároky myokardu na kyslík. Přitom ale zvýšená klidová frekvence dosud není považována za významný rizikový faktor vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Je tomu tak proto, že chybí prospektivní studie prokazující, že snížení tepové frekvence snižuje i kardiovaskulární a celkovou mortalitu. Obdobně není jednoznačně známo, jaká tepová frekvence je pro člověka optimální, resp. fyziologická. Ve zvířecí říši existuje lineární vztah mezi tepovou frekvencí a délkou života. Člověk je však výjimkou a žije mnohem déle, než by jeho tepová frekvence vypovídala. Obdobně ženy mají vyšší tepovou frekvenci než muži, a přesto žijí déle.

Již v roce 1945 prokázal Levy, že tepová frekvence je rizikový faktor vzniku hypertenze, a v roce 1957 Widimský popsal, že pacienti s mírnou hypertenzí mají téměř vždy zvýšenou tepovou frekvenci. Ve studii GISSI 3 byla tepová frekvence > 100 /min u nemocných po infarktu myokardu spojena s téměř desetkrát vyšší mortalitou než tepová frekvence < 60 /min [15]. Dnes je po zkušenostech z klinických studií za rizikový faktor považována srdeční frekvence ≥ 70 /min.

Snížením zvýšené srdeční frekvence se snažíme ovlivnit jak úmrtnost, tak komplikace, včetně srdečního selhání. Zatím však není zcela jasné, zda je příznivý účinek bradykardizujících léků dán spíše dalšími jejich farmakologickými vlastnostmi a snížení tepové frekvence je pouze jejich vedlejší vliv. Mezi léky, které v kardiologii používáme cíleně k ovlivnění tepové frekvence, patří kalcioví antagonisté verapamilového typu (fenylalkylaminy), beta-blokátory (bez aktivity ISA), digitalis a látky blokující I_f kanál (bradiny).

V dánské studii DAVIT II byl podáván 878 nemocným po infarktu myokardu verapamil v dávce 360 mg/den nebo 897 nemocným placebo. Léčba byla zahájena druhý týden po vzniku infarktu myokardu, trvala 18 měsíců a vyloučení byli všichni pacienti, kteří užívali beta-blokátory. Po 1,5 roce podávání byl pozorován trend ve prospěch verapamilu a riziko výskytu velkých kardiovaskulárních příhod bylo nižší o 20 % ($p = 0,03$) [16]. V mezinárodní studii INVEST u 22 576 nemocných po infarktu myokardu byla léčba založená na verapamilu spojena se stejným výskytem úmrtí, reinfarktů či cévních mozkových příhod jako léčba založená na do té doby zlatém standardu – atenolo-



Obr. 1 – Kontrola krevního tlaku u diabetiků ve studii INVEST

lu. Při léčbě verapamilem však bylo zjištěno signifikantně méně pacientů s novým diabetes mellitus a tito diabetici měli signifikantně méně kardiovaskulárních příhod [10]. Dobrá kontrola < 140/90 mm Hg v průběhu celé studie byla spojena s nejmenším výskytem kardiovaskulárních příhod. Pokud měli nemocní na více než třech čtvrtinách návštěv krevní tlak < 140/90 mm Hg, měli i poloviční výskyt kardiovaskulárních příhod než nemocní s kontrolovaným krevním tlakem jen na každé 4. návštěvě. Systolický krevní tlak < 115 mm Hg byl spojen již s vysoce významným zvýšením mortality [12].

Zpomalení srdeční frekvence při srdečním selhání by mělo vést ke zlepšení funkce levé komory, zpomalení jeho progresu a v konečném důsledku ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod včetně kardiovaskulární mortality – tedy ke zlepšení prognózy. Velké klinické studie s beta-blokátory u nemocných s chronickým srdečním selháním skutečně prokázaly, že k významnému zlepšení prognózy dochází. Například ve studii CIBIS snížila léčba bisoprololem ve srovnání s placebem klidovou srdeční frekvenci o přibližně 15 tepů za minutu [17]. Snížení SF bylo pak v multivariační analýze této studie nejmohutnějším prediktorem přežití. V navazující a větší studii CIBIS II byly bazální klidová SF a změna SF při léčbě významnými prediktory mortality [18]. Nejlepší prognózu měli nemocní s nejnižší bazální klidovou SF a s nejvyšším poklesem SF při léčbě.

Roli digoxinu u pacientů s ICHS určila hlavně studie DIG. 6 800 pacientů bylo randomizováno mezi digoxin a placebo s možností přidání inhibitoru ACE nebo diuretika. Celková mortalita nebyla ovlivněna. Digoxin ovlivnil příznivě pouze celkový počet hospitalizací a počet hospitalizací pro srdeční selhání [19].

Klinická studie BEAUTIFUL ověřovala, zda zpomalení SF specifickým inhibitorem I₁ kanálů v sinoatriálním uzlu ivabradinem bude mít u nemocných se stabilizovanou ischemickou chorobou srdeční a systolickou dysfunkcí levé srdeční komory za následek snížení kardiovaskulární mortality a morbidit [20,21]. V placebové větvi studie byla také testována hypotéza, že zvýšená klidová SF je markerem následné kardiovaskulární mortality a morbidit. Do studie bylo zařazeno celkem 10 917 nemocných s dokumentovanou ICHS a ejekční frakcí levé komory < 0,40, kteří byli randomizováni k užívání ivabradinu nebo placebo. V celkové populaci studie ivabradin neprokázal benefit oproti placebo v primárním nebo sekundárním cíli. V následně provedených analýzách subskupin nemocných v placebové větvi, kteří měli klidovou SF ≥ 70/min, ve srovnání s těmi, kteří měli bazální klidovou SF < 70/min, měli pacienti s vyšší SF ≥ 70/min vyšší riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin (o 34 %; *p* = 0,0041), hospitalizací pro srdeční selhání (o 53 %; *p* < 0,001), hospitalizací pro infarkt myokardu (o 46 %; *p* = 0,0066) a koronární revascularizace (o 38 %; *p* = 0,37). Podávání ivabradinu bylo bezpečné a dobře tolerováno.

Následná studie SHIFT měla ověřit hypotézu, že snížení SF *per se* ivabradinem u nemocných s chronickým srdečním selháním sníží výskyt kardiovaskulárních příhod [22]. Bylo do ní zařazeno 6 558 nemocných se systolickým srdečním selháním ischemické i neischemické etiologie, ve funkční třídě II–IV podle NYHA a s ejekční frakcí ≤ 0,35, kteří měli při vstupu do studie sinusový rytmus a SF ≥ 70/min.

Zařazení nemocní byli léčeni podle stávajících doporučení pro léčbu srdečního selhání včetně beta-blokátorů. Po průměrné době sledování 23 měsíců snížil ivabradin SF proti placebo v průměru o 8/min. Toto snížení SF vedlo ke snížení výskytu primárního kombinovaného klinického ukazatele (kardiovaskulární mortality a hospitalizací pro zhoršení srdečního selhání) o 18 % (*p* < 0,0001). Tento pokles byl dán převážně poklesem hospitalizací pro srdeční selhání o 26 % (*p* < 0,0001) a úmrtím na srdeční selhání o 26 % (*p* = 0,014). Samotná kardiovaskulární mortalita poklesla při ivabradinu statisticky nevýznamně, jen o 9 % (*p* = 0,128).

Bradykardizující léky v léčbě nemocných po srdečním infarktu mají své jasné místo a vykazují kromě snížení srdeční frekvence také další farmakologické vlastnosti – zvýšení stažlivosti, snížení sympatické aktivity, vasodilatační účinky, a proto i jejich podávání má své jasné indikace, ale i kontraindikace. Digitalis je indikován u fibrilace síní, beta-blokátory by měly být podávány většinou nemocných především se srdečním selháním, verapamil SR u nemocných bez srdečního selhání s tepovou frekvencí > 70/min, fibrilací síní, diabetem či metabolickým syndromem a vždy při kontraindikaci beta-blokátorů. Ivabradin především u nemocných se srdečním selháním a tepovou frekvencí > 70/min při maximálně tolerované dávce beta-blokátorů.

Závěr

Mezi základní kameny léčby hypertenze po infarktu myokardu patří:

- Blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron. Používány jsou inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (ACEI), blokátory receptoru AT₁ pro angiotensin II (ARB) a blokátory aldosteronu (u nemocných se srdečním selháním).
- Beta-blokátory – přednost by měly mít selektivní beta-blokátory bez ISA. Při jejich intoleranci je alternativou verapamil, který je však kontraindikován u nemocných se srdečním selháním.
- U pacientů s fibrilací síní jsou doporučovány beta-blokátory, verapamil a digitalis ke kontrole rytmu i frekvence a inhibitory ACE nebo ARB jako tzv. upstream terapie.
- Cílový krevní tlak je < 140/90 mm Hg. Doporučení České společnosti pro hypertenzi navrhuje cílový krevní tlak kolem 130/80 mm Hg [23].
- Cílová tepová frekvence je ≤ 70/min. (EBM pro nemocné se srdečním selháním.)
- Ivabradin je doporučován nemocným s tepovou frekvencí > 70/min při maximální tolerované dávce beta-blokátorů.
- Doprovodnou léčbu tvoří hypolipidemika – především statiny s cílem dosáhnout hodnot celkové cholesterolu pod 4,5 mmol/l (200 mg/dl). Přidat můžeme fibráty při vysokých hodnotách triglyceridů a nízkém HDL cholesterolu a antiagregační terapii. Základem je kyselina acetylsalicylová v dávce 75–360 mg, ke které se několik měsíců přidává clopidogrel. Nová doporučení již jako alternativu uvádějí i prasugrel a ticagrelor.

Práce byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví ČR) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno) a Evropským fondem pro regionální rozvoj – projekt FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Literatura

- [1] J. Špinar, J. Vítovec, et al., *Ischemická choroba srdeční*, Grada Publishing, Praha, 2003.
- [2] S. Yusuf, P. Sleight, J. Pogue, et al., on behalf of the HOPE Study investigators, Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *The New England Journal of Medicine* 342 (3) (2000) 145–153.
- [3] K.M. Fox, EUROPA Investigators, Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study), *Lancet* 362 (9386) (2003) 782–788.
- [4] E. Braunwald, et al., on behalf of the PEACE Trial investigators, Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease, *The New England Journal of Medicine* 351 (2004) 2058–2068.
- [5] L. Hansson, A. Zanchetti, S.G. Caruthers, et al., Effect of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial, *Lancet* 351 (1998) 1755–1762.
- [6] G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak, et al., 2007 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), *Journal of Hypertension* 25 (6) (2007) 1105–1187.
- [7] G. Mancia, S. Laurent, L. Agabiti-Rosei, et al., Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document, *Journal of Hypertension* 27 (11) (2009) 2121–2158.
- [8] J. Widimský, Komentář k přehodnocení evropských doporučení léčby arteriální hypertenze, *Cor et Vasa* 52 (1–2) (2010) 75–79.
- [9] S. Julius, S.E. Kjeldsen, H. Brunner, et al., VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk, *American Journal of Hypertension* 16 (7) (2003) 544–548.
- [10] C.J. Pepine, E.M. Handberg, R.M. Cooper-DeHoff; INVEST Investigators, A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial, *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 290 (2003) 2805–2816.
- [11] S. Yusuf, et al.; on behalf of The ONTARGET Investigators, Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events, *The New England Journal of Medicine* 358 (2008) 1547–1559.
- [12] R.M. Cooper-DeHoff, Y. Gong, E.M. Handberg, et al., Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease, *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 304 (1) (2010) 61–68.
- [13] UK Prospective Diabetes Study Group, Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38), *British Medical Journal* 317 (1998) 703–712.
- [14] The ACCORD Study Group, effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus, *The New England Journal of Medicine* 362 (2010) 1575–1585.
- [15] L. Tavazzi, Heart rate as a therapeutic target in heart failure?, *European Heart Journal* 5 (suppl.G) (2003) G15–G18.
- [16] JF Hansen; on behalf of the Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction, Effect of Verapamil on Mortality and Major Events After Acute Myocardial Infarction (The DAVIT II), *American Journal of Cardiology* 66 (1990) 779–785.
- [17] P. Lechat, S. Escolano, J.L. Golmard, et al., Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS), *Circulation* 96 (1997) 2197–2205.
- [18] P. Lechat, L.S. Hulot, S. Escolano, et al., Heart rate and cardiac rhythm relationship with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial, *Circulation* 103 (2001) 1428–1433.
- [19] G. Rekha, et al., The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure, *The New England Journal of Medicine* 336 (8) (1997) 525–533.
- [20] K. Fox, I. Ford, G. Steg, et al., Ivabradin for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 372 (2008) 807–816.
- [21] K. Fox, I. Ford, G. Steg, et al., Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial, *Lancet* 372 (2008) 817–821.
- [22] K. Swedberg, M. Komajda, M. Böhm, et al., on behalf of the SHIFT investigators, Ivabradine outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study, *Lancet* 376 (2010) 875–885.
- [23] J. Filipovský, J. Widimský jr., J. Ceral, et al., Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze? Verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitřní lékařství* 58 (10) (2012) 785–802.