

Obsah

Novinky ve farmakoterapii arteriální hypertenze 1

NOVINKY VE FARMAKOTERAPII ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

Volba jednotlivých antihypertenziv dle současných doporučení

Hlavní přínos všech antihypertenziv spočívá v samotném snížení tlaku a z velké části je nezávislý na tom, jaký lék použijeme. K zahájení i udržování léčby může být dle posledních doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti (ESH/ESC) z roku 2013 použito jakékoli z 5 hlavních tříd antihypertenziv, která mají důkazy z morbimortalitních studií: ACE-inhibitory, sartany (antagonisté receptorů pro angiotenzin), betablokátory, blokátory kalciových kanálů a diuretika^{1/}. Je však zapotřebí respektovat kontraindikace jednotlivých tříd antihypertenziv a přihlížet k věku pacienta, pohlaví a zejména ke komorbiditám a přítomnosti orgánového postižení^{1/}.

Nová americká doporučení JNC 8 doporučují k zahájení antihypertenzní léčby u nečernošských pacientů použít některou ze 4 skupin antihypertenziv: kalciové blokátory, ACE-inhibitory, sartany nebo diuretika. Betablokátory již guidelines JNC 8 pro zahájení terapie nedoporučují pro jejich nižší protektivitu před vznikem cévních mozkových příhod^{2/}.

Cílové hodnoty krevního tlaku

V minulosti byl doporučován nižší cílový krevní tlak pro určité skupiny pacientů, například diabetiky nebo pacienty s manifestním kardiovaskulárním onemocněním. Dle aktuálních doporučení ESH/ESC byl pro většinu pacientů unifikován cílový krevní TK v ordinaci <140/90 mmHg^{1/}. Platí i pro pacienty po infarktu myokardu, prodělané CMP nebo TIA a pacienty s chronickým onemocněním ledvin. V přítomnosti nefropatie s výraznou proteinurií je možné zvážit cílové hodnoty systolického TK <130 mmHg, ale musí být pravidelně monitorovány funkce ledvin a glomerulární filtrace.

U pacientů s diabetem mellitem je nově cílový krevní TK <140/85 mmHg, ale hodnoty diastolického TK v rozmezí 80-85 mmHg jsou u diabetiků bezpečné a dobře tolerované^{1/}. U pacientů starších 80 let naopak léčba nemusí být tak agresivní a postačuje snížení systolického TK do rozmezí 140-150 mmHg, pokud jsou v dobré fyzické a psychické kondici. V případě starých polymorbidních pacientů jsou léčba i cílové hodnoty TK plně ponechány na zvážení ošetřujícího lékaře^{1/}.

Inhibitory systému renin-angiotenzin

ACE-inhibitory (ACEI) a sartany (blokátory receptorů AT1 pro angiotenzin II) patří mezi nejčastěji užívaná antihypertenziva. Některé metaanalýzy provedené v minulých letech naznačily, že by ACE-inhibitory mohly být účinnější než sartany v prevenci infarktu myokardu nebo ovlivnění celkové mortality^{3,4/}. Nejnovější analýzy publikované v roce 2016 ale tyto domněnky vyvrátily^{5,6/}. Příčinou rozdílu ve zjištěných četnostech kardiovaskulárních příhod a mortality u ACE-inhibitorů a sartanů v dřívějších analýzách totiž byl rozdílný výskyt příhod v placebových větvích studií s ACEI. Studie s ACEI totiž probíhaly přibližně o dekádu dříve, než sartanové studie, a zahrnovaly více rizikové pacienty. V prevenci kardiovaskulárních příhod jsou tedy sartany srovnatelně účinné jako ACEI při potenciální výhodě lepší tolerability^{5/}.

Současné podávání ACEI a sartanu v řadě klinických studií a metaanalýz vedlo k výraznějšímu poklesu systolického TK o 2-5 mmHg a diastolického TK o 1,5-3 mmHg, než monoterapie ACEI nebo sartanem. Ve studii ONTARGET však kombinace telmisartanu s ramipilem nevedla i přes výraznější redukci tlaku ke snížení výskytu kardiovaskulárních úmrtí, infarktu myokardu, CMP a srdečního selhání oproti monoterapiím těmito léky. Naopak, byl při ní pozorován častější výskyt hypotenze (4,8 % vs. 1,7 %), průjmu, hyperkalémie nad 5,5 mmol/l (5,7 % vs. 3,3 %) a renální insuficience (1,1 % vs. 0,7 %) v porovnání s monoterapií ramipilem^{7/}. Nová doporučení ESH/ESC pro léčbu hypertenze z roku 2013 proto současné podávání ACE-inhibitorů a sartanů hypertonikům nedoporučují^{1/}.

Ani u pacientů s nefropatií se příznivý vliv kombinace ACE-inhibitoru a sartanu nepotvrdil. Ačkoliv v renální subanalýze studie ONTARGET duální inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron výrazněji snižovala proteinurii než monoterapie, měla významně o 9 % více renálních komplikací (kombinovaný cíl zdvojnásobení kreatininu, dialýza a úmrtí), o 24 % častější výskyt zdvojnásobení kreatininu a nutnosti dialýzy, a docházelo při ní k rychlejšímu poklesu glomerulární filtrace^{8/}.

Ve studii VA NEPHRON-D nebyl u 1 448 pacientů sledovaných po dobu 2,2 let zjištěn pozitivní vliv současného podávání kombinace ACEI lisinoprilu s losartanem pacientům s diabetickou nefropatií na zachování renálních funkcí či mortalitu, naopak tato kombinace vedla k častějšímu výskytu komplikací (hyperkalémie a akutního renálního poškození)^{9/}.

Guidelines KDIGO z roku 2012 pro léčbu chronických onemocnění ledvin (CKD) uvádějí, že „nejsou dostatečné důkazy k doporučení kombinace ACE-inhibitoru a sartanu k zabránění progresi CKD“^{10/}. Proto by kombinace ACE-inhibitoru a sartanu pacientům s nefropatií současně podávána být neměla.

Betablokátoři

Betablokátoři (BB) jsou i v nových doporučeních ESH/ESC považovány za jednu ze základních skupin antihypertenziv. Představují totiž léky volby u velké skupiny pacientů s hypertenzí, kteří mají současně ischemickou chorobu srdeční, anginu pectoris, srdeční selhání, arytmie (např. fibrilaci síní) nebo aneurysma aorty^{1/}.

Oproti ostatním třídám antihypertenziv mohou být některé BB trochu méně účinné v prevenci CMP (zejména atenolol), což je přičítáno jejich menší schopnosti snižovat centrální systolický a pulzní tlak^{1/}. Betablokátoři mívají také vyšší výskyt nežádoucích účinků a jsou trochu méně účinné v zabránění rozvoje nebo navození regrese orgánového poškození než blokátory RAS (systému renin-angiotenzin) a kalciové blokátory^{1/}. Starší BB při použití v kombinaci s diuretiky facilitují u predisponovaných jedinců vznik diabetu mellitu. Naopak, nověji vyvinuté betablokátoři s vazodilatačním účinkem, jako je celiprolol, cervedilol a nebivolol snižují centrální krevní tlak lépe než atenolol a metoprolol. Nebivolol nemá negativní vliv na glukózovou toleranci^{1/}.

U nemocných s CHOPN betablokátoři nejsou kontraindikovány, protože nezvyšují, ale naopak snižují riziko exacerbace a snižují také kardiovaskulární (KV) mortalitu. V případě přítomnosti ICHS nebo srdečního selhání bychom proto s jejich nasazením neměli váhat. Nové studie rovněž vyvrátily dřívější domněnky, že betablokátoři zhoršují klinické symptomy ischemické choroby dolních končetin, a ICHDK pro betablokátoři tedy nepředstavuje kontraindikaci^{1/}.

Diuretika

Diuretika stále patří mezi pět základních skupin antihypertenziv. Účinnost hydrochlorothiazidu (většinou podávaného v dávce 25 mg denně) v prevenci CMP a KV příhod byla ve většině velkých randomizovaných studiích srovnatelná s ostatními třídami antihypertenziv^{1/}. Ve studii ACCOMPLISH bylo při podávání kombinace ACE-inhibitoru benazeprilu s amlodipinem během 3letého sledování zaznamenáno 20% snížení rizika vzniku kardiovaskulárních příhod ve srovnání s kombinací benazeprilu s hydrochlorothiazidem (HCHTZ)^{11/}. V žádné jiné randomizované studii nebyla superiorita kalciových blokátorů nad diuretika prokázána, ke změně guidelines a vyloučení diuretik jako léků první volby v léčbě hypertenze by bylo nutné zopakování těchto výsledků v další studii^{1/}.

Diuretika mohou mít na dávce závislé negativní metabolické účinky. V absolutních číslech ale nejsou změny lipidového spektra významné - po 12 měsících užívání HCHTZ v dávce 25 mg denně bylo pozorováno zvýšení celkového cholesterolu o 0,04 mmol/l, pokles LDL-cholesterolu o 0,06 mmol/l a zvýšení triglyceridů o 0,44 mmol/l^{12/}.

Nepříznivé ovlivnění glukózového metabolismu při léčbě diuretika je rovněž závislé na dávce. Zatímco užívání chlortalidonu v průměrné

dávce 25 mg (ekvivalentní cca 40-50 mg HCHTZ) vedlo ve studii ALLHAT k vyšší incidenci diabetu, při užívání nižších dávek thiazidových diuretik nebyla zvýšená incidence diabetu pozorována^{13,14/}. Důležitým patofyziologickým mechanismem vzestupu glykémie je pravděpodobně hypokalémie indukovaná léčbou thiazidovými diuretiky^{15/}. Její korekce může snížit poruchu glukózové tolerance a možná i zabránit rozvoji diabetu. Při léčbě thiazidovými diuretiky by měla být udržována kalémie $\geq 4,0$ mmol/l buď současným použitím ACE-inhibitorů nebo sartanů, nebo současným podáním kalium šetřících diuretik, nebo suplementací kalia^{15/}.

Blokátory kalciových kanálů

Metaanalýzy naznačují, že by blokátory kalciových kanálů mohly být o něco účinnější v prevenci CMP než ostatní antihypertenziva^{1/}. Není zatím zcela jasné, zda je to způsobeno nějakým specifickým protektivním účinkem na mozkovou cirkulaci, nebo mírně lepší a rovnoměrnější kontrolou TK ve studiích s kalciovými blokátory^{1/}.

Dalším možným vysvětlením protektivního vlivu kalciových blokátorů na CMP může být ovlivnění variability krevního tlaku. Při jednotlivých návštěvách u lékaře i v průběhu dne při ambulantním monitorování TK (ABPM) u různých pacientů různě kolísá. Ve studii ASCOT bylo výraznější kolísání (variabilita) systolického TK mezi vizitami silným prediktorem vzniku CMP a koronárních příhod, nezávislým na průměrném TK v ordinaci nebo při ABPM^{16/}. Kalciové blokátory snižují variabilitu krevního tlaku pravděpodobně nejvíce ze všech antihypertenziv (o 19 %), následovány neklíčkovými diuretiky (o 13 %), zatímco ACE-inhibitory, sartany a betablokátoři (jmenovitě atenolol) variabilitu TK zvyšují (o 8 %, 16 % a 17 %)^{17/}.

Kombinační léčba hypertenze

U většiny hypertoniků lze dosáhnout efektivní kontrolu tlaku pouze kombinací alespoň 2 antihypertenziv^{1/}. Dle současných doporučení by kombinací léčba měla být zvažována jako první volba u pacientů s výrazným zvýšením TK nad normu (např. $> 160/100$ mmHg, kdy zpravidla monoterapie nedokáže normalizovat TK), nebo při přítomnosti vysokého nebo velmi vysokého kardiovaskulárního rizika^{1/}. Při mírném zvýšení tlaku nebo nízkém či středním KV riziku se zpravidla začíná monoterapií, a pokud není dosaženo cíle, dávka léku se zvýší na plnou, lék se změně na jiný, nebo se přejde na kombinací léčbu^{1/}.

Prakticky všechny kombinace základních skupin antihypertenziv byly testovány v randomizovaných klinických studiích, kde byl prokázán jejich jednoznačný benefit^{1/}. Pozitivní účinky jednotlivých kombinací na ovlivnění kardiovaskulárních příhod se mezi sebou nijak významně neliší, s výjimkou kombinace betablokátorů (zejména atenololu) s diuretiky, při které je výskyt KV příhod o něco vyšší a u vnímavých pacientů pravděpodobně vedou k častějšímu rozvoji diabetu mellitu^{1/}. V klinické praxi preferujeme používání zejména těch kombinací, jejichž účinnost byla ověřena ve velkých klinických studiích a vedla k redukci výskytu kardiovaskulárních nebo renálních příhod, tedy nejčastěji kombinace blokátoru systému renin-angiotenzin (ACE-inhibitoru nebo sartanu) s blokátorem kalciových kanálů nebo diuretikem.

Fixní kombinace v léčbě hypertenze

Využitím fixních kombinací antihypertenziv se zlepšuje adherence hypertoniců k léčbě o 26 %^{18/}. Zahájení léčby fixní kombinací sice dle aktuálních SPC není možné (pacient musí nejprve užívat samostatně složky fixní kombinace a pak teprve může dostat kombinovaný preparát), nové studie ale ukazují, že je racionální a vede u pacientů s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí k rychlejšímu a výraznějšímu poklesu krevního tlaku, než zahájení léčby monoterapií. Výskyt nežádoucích účinků a tudíž i četnost vysazení léčby bývá při podávání fixní kombinace nižší než při monoterapii, další výhodou fixních kombinací bývají nižší náklady na léčbu. V současné době je k dispozici více variant fixních kombinací s různými dávkami dvou stejných látek, které umožňují léčbu titrovat a upravovat dle klinické potřeby.

U značné části hypertoniců však ani kombinace dvou antihypertenziv nedostačuje k dosažení cílových hodnot krevního tlaku. Dle recentních průzkumů v současnosti 27 % nemocných v ČR užívá kombinaci tří a více antihypertenzivních léků. U těchto pacientů se v praxi velmi osvědčuje použití fixní trojkombinace, která je již několik let v ČR dostupná (fixní kombinace perindoprilu, indapamidu a amlodipinu). Klinické studie jednoznačně prokázaly, že fixní trojkombinace vedou k výraznějšímu poklesu krevního tlaku a významně častějšímu dosažení cílových hodnot krevního tlaku, než dvojkombinace.

Léčba hypertenze u mladých mužů a žen

U mladých mužů někdy může být přítomen vyšší systolický TK (tzv. falešná izolovaná systolická hypertenze) při měření na paži^{19/}. Je způsoben výrazně větší amplifikací tlakové vlny mezi ascendentní aortou a brachiální tepnou u mladých pacientů. Centrální systolický aortální tlak, který může být snadno měřen i některými neinvazivními přístroji, je totiž u mladých pacientů o 10-15 mmHg i více nižší než brachiální, zatímco u pacientů nad 60 let je centrální TK nižší jen asi o 5 mmHg^{19/}. Vhodné je také provedení ambulantního 24hodinového monitorování krevního tlaku k ověření diagnózy hypertenze. Jelikož neexistují žádné důkazy, že by u mladých pacientů byla farmakoterapie systolické hypertenze přínosem, doporučují se u nich pouze režimová opatření^{1/}.

Naopak, izolované zvýšení diastolického krevního tlaku u mladých mužů silně koreluje s celkovou i kardiovaskulární mortalitou a antihypertenzivní medikace by v tomto případě měla být zvážena, zvláště pokud jsou přítomny další rizikové faktory^{1/}.

V případě vzniku arteriální hypertenze před 30. rokem věku u mladých neobézních mužů a žen s negativní rodinnou anamnézou hypertenze je vhodné provést kompletní vyšetření s cílem vyloučení sekundární etiologie hypertenze.

U žen ve fertilitním věku se snažíme vyvarovat podávání ACEI a sartanů z důvodu jejich možných teratogenních účinků v těhotenství^{1/}. Užívání perorální antikoncepce vede k mírnému vzestupu TK a asi u 5 % žen může vést ke vzniku hypertenze, která opět rychle ustupuje po jejich vysazení^{1/}. U žen s nekontrolovanou hypertenzí by perorální antikoncepce neměla být používána.

Léčba hypertenze v akutní fázi CMP

V klinické studii CATIS bylo randomizováno více než 4 700 pacientů s akutní ischemickou CMP (do 24 hodin od začátku) a hypertenzí buď ke snížení TK nebo žádné léčbě. Vyloučeni byli pacienti dostávající trombolýzu, pacienti s těžkou hypertenzí >220/120 mmHg nebo nutností snížení TK z jiného důvodu (např. srdeční selhání)^{20/}.

Průměrný vstupní TK byl 166/97 mmHg. V aktivně léčené skupině, kde byly podávány ACE-inhibitory, kalciové blokátory a diuretika, došlo po 24 hodinách k poklesu systolického TK o 22 mmHg, zatímco v kontrolní skupině, kde byla antihypertenziva vysazena, TK poklesl o 13 mmHg (P<0,001). Po týdnu léčby stále přetrvával rozdíl TK mezi skupinami 10 mmHg, u dvou třetin pacientů v aktivně léčené skupině a třetiny v kontrolní byl dosažen systolický TK <140 mmHg. Kombinovaný cíl úmrtí nebo závažného neurologického deficitu (modifikované Rankinovo skóre ≥3) se mezi skupinami nelišil ani po 14 dnech (34 %), ani po 3 měsících (25 %)^{20/}. Jelikož tedy snižování TK v akutním stadiu ischemické CMP nezlepšovalo ani nezhoršovalo prognózu, rozhodnutí o snižování TK může být nadále ponecháno na individuálním zvážení ošetřujícího lékaře.

Ve studii INTERACT2 u 2 794 pacientů se spontánním intracerebrálním krvácením těsně nevedlo intenzivní snižování TK <140 mmHg (oproti běžnému <180 mmHg) k významnému snížení úmrtí nebo těžké disability po 90 dnech (52 % vs. 55,6 %, OR 0,87, p=0,06), intenzivně léčení pacienti však měli významně nižší modifikované Rankinovo skóre o 13 % (p=0,04)^{21/}. Intenzivní snižování krevního tlaku u hemoragických CMP se tedy jeví jako neškodné a může být pro pacienta přínosné.

Léčba rezistentní hypertenze

Nedaří-li se u pacienta dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku trojkombinací antihypertenziv (zpravidla blokátoru systému renin-angiotenzin s blokátorem kalciových kanálů a běžnou dávkou diuretika), jako první bychom měli zvážit navýšení jeho dávky – u hydrochlorothiazidu na 37,5 nebo 50 mg denně, u indapamidu na 2,5 mg denně, případně chlortalidonu 25 mg denně (v ČR pouze ve fixní kombinaci se 2,5 mg amloridu). Při poklesu GF < 30-40 ml/min/1,73 m² by měla být indikována kličková diuretika^{22,23/}.

Jako čtvrté antihypertenzivum by u většiny pacientů měl být přidán spironolakton. Ve studii PATHWAY-2 byla u více než 300 pacientů srovnávána účinnost přidání spironolaktonu (v dávce 25-50 mg denně), doxazosinu (4-8 mg denně), bisoprololu (5-10 mg denně) nebo placebo na ovlivnění krevního tlaku^{24/}. Každý lék byl podáván po dobu 12 týdnů a následně zaměněn za další. Spironolakton se ukázal jako nejúčinnější, ve srovnání s placebem po něm poklesl průměrný domácí systolický tlak o 8,7 mmHg, po doxazosinu pouze o 4,7 mmHg a bisoprololu 4,2 mmHg. Kontroly systolického tlaku se podařilo dosáhnout u 57,8 % pacientů léčených spironolaktonem, 41,5 % na doxazosinu a 43,3 % na bisoprololu^{24/}.

V případě stále nedostatečné kompenzace hypertenze dále bývá jako pátý lék přidáván betablokátor, jako šesté antihypertenzivum zpravidla α1-blokátor doxazosin. Jeho účinnost v této indikaci potvrdila klinická studie u 97 rezistentních hypertoniců, ve které vedlo přidání doxazosinu k poklesu TK o 33/19 mmHg^{25/}.

Literatura:

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm 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; 31:1281–1357.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAMA* 2014; 311:507.
- Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: A meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33:2088–2097.
- Savarese G, Costanzo P, Cleland JGF, Vassallo E, Ruggiero D, Rosano G, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:131–142.
- Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Ogedegbe G, Weintraub H, Messerli FH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure? Insights From 254,301 Patients From Randomized Trials. *Mayo Clin Proc* 2016; 91:51–60.
- Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D, Rosano GM, Davis BR, Ridao M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes of Renin–Angiotensin System Blockade in Adult Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Network Meta-Analyses. *PLOS Med* 2016; 13:e1001971.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547–59.
- Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372:547–53.
- Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369:1892–903.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:4–4.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417–2428.
- Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21:1563–1574.
- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4:393–404.
- Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and Antihypertensive Therapy as Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342:905–912.
- Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: A quantitative review. *Hypertension* 2006; 48:219–224.
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:895–905.
- Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:906–915.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120:713–9.
- O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines. *J Hypertens* 2013; 31:649–654.
- He J, Zhang Y, Xu T, Zhao Q, Wang D, Chen C-S, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311:479–89.
- Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013; 368:2355–65.
- Sarafidis P a., Bakris GL. Resistant Hypertension. An Overview of Evaluation and Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1749–1757.
- Finnerty FA, Maxwell MH, Lunn J, Moser M. Long-term effects of furosemide and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension a two-year comparison of efficacy and safety. *Angiology* 1977; 28:125–33.
- 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; 386:2059–68.
- Ceral J, Solar M. Doxazosin: safety and efficacy in the treatment of resistant arterial hypertension. *Blood Press* 2009; 18:74–7.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktoři: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. F. Málek, PhD. Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).

