

HYPERTENZE – LÉČBA VE VYŠŠÍM VĚKU

Ivan Řiháček, Miroslav Souček, Petr Fráňa

II. interní klinika FN u sv. Anny a Masarykova univerzita Brno

V posledních letech stoupá počet osob ve věku nad 65 roků. Za 50 let bude každý třetí obyvatel České republiky starší než 65 roků. Hodnota krevního tlaku, zejména systolického, se s rostoucím věkem zvyšuje. Starší lidé s hypertenzí mají vyšší riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Bylo prokázáno, že léčba hypertenze starších osob zlepšuje jejich životní prognózu. Výběr antihypertenziva by se měl odvíjet od přidružených onemocnění a být stanoven individuálně. Léky první volby jsou diuretika, ACE inhibitory, sartany a blokátory kalciových kanálů. Léčba by měla začít nízkými dávkami, které se postupně zvyšují. Starší osoby užívají často další léky. Některé z nich (např. ne-steroidní antirevmatika) mohou negativně ovlivňovat účinek antihypertenziv.

Klíčová slova: hypertenze, starší osoby, léčba.

HYPERTENSION – TREATMENT IN THE ELDERLY

The number of people over age 65 is rapidly increasing, and in less than 50 years, one of every three people in Czech Republic will be older than 65. Blood pressure, particularly systolic blood pressure, tends to increase progressively with age. Elderly people with hypertension have a greater risk of cardiovascular disease. The benefits of treating hypertension in the elderly have recently been documented. The choice of antihypertensive therapy should be based on the presence of concomitant conditions and should be individualized. First-line therapy are diuretics, ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers and calcium channel blockers. Therapy should begin with small doses and then slowly increased. The elderly often take multiple medications, some of which (e.g., non-steroid anti-inflammatory drugs) interact with many antihypertensive drugs.

Key words: hypertension, elderly people, treatment.

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 140–143

Úvod

Hypertenze ve stáří má ve srovnání s mladšími jedinci určité odlišnosti. Za starší nemocné považujeme obvykle pacienty ve věku 65–80 roků. U jedinců nad 80 roků, které označujeme za velmi staré, máme vzhledem k nedostatku údajů z klinických studií mnohem méně informací o cílových hodnotách krevního tlaku (TK) a o vlivu jeho poklesu na kardiovaskulární (KV) nemocnost a úmrtnost. S prodloužením délky života přibývá ve vyspělých státech počet starších osob. Starší hypertoniici mají více přidružených rizikových faktorů a nemocí (cukrovka až u 25 %, hyperlipoproteinémie až u 50 %, hypertrofie levé komory (LK) srdeční u 10–40 %, ischemická choroba srdeční (ICHS) u 20–30 %, srdeční selhání u 10–20 % osob). Ve stáří je častější chronické selhání ledvin (1). Na druhé straně mají starší nemocní až 4x větší užitek z léčby hypertenze než osoby mladší. U nemocných s diabetem a izolovanou systolickou hypertenzí je tento užitek ještě vyšší (studie SHEP, Syst-Eur) (2, 3).

Demografická data

Hypertenze je jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů KV nemocí. V České republice (ČR) máme stále nejvyšší úmrtnost právě na KV onemocnění. Ročně umírá 55 000 pacientů (2004). Průměrný věk dožití byl v roce 2004 72 roků u mužů a 79 roků u žen. V roce 2030 to bude již 76 roků u mužů a 82 roků u žen, v roce 2050 79 roků u mužů a 85 roků u žen. V současné době žije v ČR 1,4 milionu obyvatel starších 65 roků, což činí asi 14 %

populace, v roce 2030 to bude již 2,3 milionu (23 %) a v roce 2050 téměř 3,0 milionu, což bude asi 31 % populace (graf 1) (4, 5).

Prevalence hypertenze

Výskyt hypertenze ve věku nad 65 roků je vysoký a můžeme jej odhadnout z dat v USA. Ve věku mezi 65–74 lety je to 60 % a nad 75 roků 70 % (6). Častější než u mladších jedinců je izolovaná systolická hypertenze asi u 60 %, systolicko-diastolická asi u 30 % a samotná diastolická asi u 10 % hypertoniků (7, 8).

Etiologie

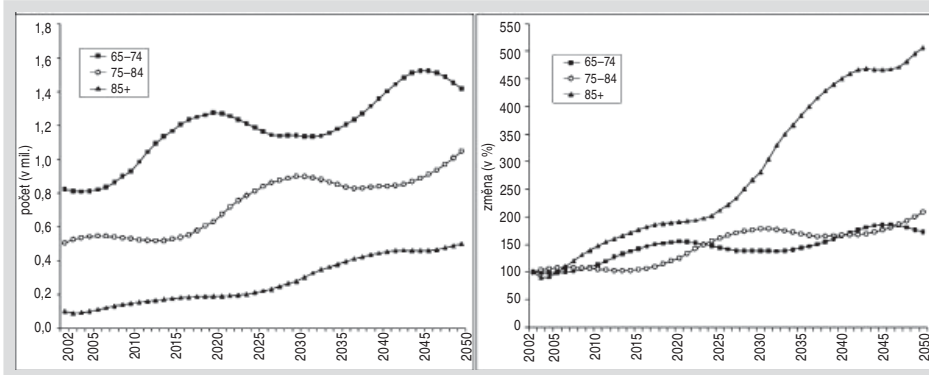
Stejně jako u mladších jedinců se u většiny starších nemocných jedná o esenciální hypertenzi dobře reagující na terapii. Podezření na sekundární formu hypertenze musíme mít u pacientů s rezistencí

k léčbě, u nově objevené hypertenze s TK nad 180/110 mmHg pokud neměli hypertenzi do 55 roků věku. Také u nemocných, kteří náhle nereagují na léčbu, která byla dříve účinná, a u pacientů s abnormálními laboratorními nálezy (hypokaliémie, zvýšená hodnota kreatininu) nebo klinickými příznaky (feochromocytom, hypertyreóza). Častěji se může u starších osob vyskytovat aterosklerotická renovaskulární hypertenze (přidružená cukrovka, ischemická choroba dolních končetin) a primární hyperaldosteronismus.

Patogeneze

Charakteristickým rysem hypertenze starších osob je snížení elasticity a poddajnosti velkých tepen, které vede ke zvýšení systolického a pulzního TK (rozdíl mezi systolickým a diastolickým TK) a ke snížení diastolického TK. Ve velkých cé-

Obrázek 1. Očekávaný počet obyvatel starších 65 let v ČR, střední varianta, 2002–2050, vlevo absolutní počet, vpravo procenta (5)



vách dochází ke zvýšení obsahu kalcia a kolagenu a ke snížení elastinu v medii. V intimě se zvyšuje proliferace pojivové tkáně (1). Každý systolický stah srdce s vyprázdněním objemu LK do rigidních a nepoddajných cév (nedojde k jejich adekvátnímu roztažení a pojmoutí objemu krve) vede ke zvýšení systolického TK. Diastolický TK klesá také z důvodu snížené poddajnosti aorty a velkých tepen. Příčinou poklesu je nedostatečné roztažení velkých tepen v systole, a tím snížení jejich kapacitní a pulzové funkce. Následuje pokles průtoku krve v periferním arteriálním stromu se snížením diastolického TK, a to i přesto, že ve vyšším věku dochází k hyalinní degeneraci medie sítě prekapilárních cév, a tím ke zvýšení periferní cévní rezistence (9). U starších jedinců klesá funkce glomerulů ledvin spolu se sníženou schopností vylučovat sodík ledvinami a větší citlivostí organismu na objemovou zátěž. Přes snížený průtok krve ledvinami je hypertenze starších osob charakterizována spíše nízkými hodnotami reninu, danými zřejmě poškozením cév juxtaglomerulárního aparátu. Je zvýšena sympatoadrenální aktivita, snížen minutový srdeční výdej a zhoršená funkce baroreceptorů. Snížením glomerulární filtrace a snížením distribučního objemu tekutin je ovlivněna farmakokinetika léků a je zaznamenáno větší kolísání jejich sérových hladin (1, 10). Vzhledem k vyššímu výskytu nekardiovaskulárních onemocnění v tomto věku (plicní, kloubní, gastrointestinální nemoci a deprese), dochází k polypragmazií, lékovým interakcím a snížené adhezenci k antihypertenzní léčbě (11). U žen je ve vyšším věku častá osteoporóza, u mužů hypertrofie prostaty, u obou pohlaví pak ateroskleróza.

Klasifikace

Je stejná jako u mladších hypertoniků s častějším výskytem izolované systolické hypertenze (tabulka 1).

Diagnostika

Hypertenzi u starších pacientů diagnostikujeme opakovaným měřením TK, stejně jako u mladších jedinců. Oproti mladším pacientům je třeba mít na zřeteli určité specifické vlastnosti seniorů uvedené níže.

U starších nemocných musíme měřit TK i ve stoji pro častější výskyt ortostatické hypotenze (až u 30 % jedinců). Na tu je třeba brát zřetel i při farmakologické léčbě (snížená citlivost baroreceptorů, snížený intravaskulární volem). Ve vyšším věku je častější výskyt tzv. auskultační mezery (přechodné vymizení Korotkovových fenoménů po jejich prvním objevení). Při nedostatečném nafouknutí manžety můžeme pak znovuoobjevení ozev považovat za první fázi a podhodnotit tak výrazně výšku systolického TK. Může být přítomna i pseudohypertenze (fa-

Tabulka 1. Definice hypertenze podle Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti (2003) převzatá Českou společností pro hypertenzi (2004) (14, 15)

kategorie	STK (mmHg)	DTK (mmHg)
optimální TK	< 120	< 80
normální TK	120–129	80–84
vysoký normální TK	130–139	85–89
mírná hypertenze – hypertenze 1. stupně	140–159	90–99
středně těžká hypertenze – hypertenze 2. stupně	160–179	100–109
těžká hypertenze – hypertenze 3. stupně	≥ 180	≥ 110
izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90

TK – krevní tlak, STK – systolický TK, DTK – diastolický TK

Tabulka 2. Vliv léčby hypertenze starších osob na výskyt kardiovaskulárních onemocnění (2, 3, 21, 22, 23, 24, 25, 26)

Studie	věk	TK placebo	TK léčba	rozdíl	CMP	ICHs	KV příhody
SHEP2	71,6	155/71	144/68	-11/-3	-36 %*	-27 %	-32 %*
Syst-Eur3	70,2	161/83	151/78	-10/-5	-42 %*	-26 %*	-31 %*
Syst-China21	66,5	159/84	151/81	-9/-3	-38 %*	-37 %	-37 %*
EWPH22	72,0	167/90	148/85	-19/-5	-32 %	-47 %*	-38 %*
STOP23	76,0	186/96	167/87	-19/-8	-47 %*	-13 %	-40 %*
Coope24	68,7	180/89	162/78	-18/-11	-42 %*	+3 %	NA
MRC25	70,0	168/85	152/76	-16/-9	-25 %*	-19 %	-17 %*
STONE26	66,0	156/90	146/87	-9/-5	-57 %*	-6 %	-60 %*

věk – průměrný věk ve studii v rocích; TK placebo – průměrné hodnoty TK při léčbě placebem v mmHg; TK léčba – průměrné hodnoty TK při léčbě v mmHg; rozdíl – rozdíl hodnot TK mezi placebem a aktivní léčbou; CMP, ICHS, KV příhody – pokles úmrtí na CMP, ICHS a všechny KV příhody při aktivní léčbě oproti placebu v %; * – hodnoty jsou statisticky významné

lešně vysoké hodnoty sfygmomanometricky měřeného TK způsobené kalcifikací stěny brachiální tepny a její nekomprimovatelností; zjistíme ji tím, že pulz na radiální tepně nevymizí ani po nafouknutí manžety sfygmomanometru nad 250 mmHg, přičemž pacient má příznaky hypotenze při antihypertenzní léčbě a je bez orgánových projevů hypertenze). Ve vyšším věku je také častější hypertenze bílého pláště (zvýšený TK měřený v ambulanci lékaře oproti normálním hodnotám při domácím měření nebo 24hodinovém ambulantním monitorování TK). Je vyšší variabilita hodnot TK, proto je lépe měřit TK před stanovením diagnózy a zahájením léčby častěji, nejlépe 6–9× během 2–3 prohlídek (1). Z prognostického hlediska je důležité posouzení raního vzestupu hodnot TK (bylo zjištěno, že raní zvýšení TK o více než 55 mmHg oproti spánku vedlo až k 2,7násobnému zvýšení rizika cévní mozkové příhody (CMP) oproti pacientům s raním zvýšením TK o méně než 55 mmHg) (12). Tato pozorování podporují všeobecná doporučení k užívání moderních léků s dostatečným 24hodinovým účinkem v terapii hypertenze.

S relativním rizikem vzniku KV chorob u starších jedinců koreluje prognosticky nejlépe hodnota systolického a pulzního TK před léčbou i po léč-

bě, mnohem méně pak hodnota diastolického TK. Například 70letý pacient s TK 170/70 mmHg (pulzní tlak 100 mmHg) má vyšší riziko KV onemocnění než stejně starý jedinec s TK 170/100 mmHg (pulzní tlak 70 mmHg).

Léčba hypertenze

V 80. a 90. letech 20. století proběhla řada velkých klinických studií, které jasně prokázaly efekt léčby hypertenze oproti placebu (tabulka 2). Také metaanalýza pěti velkých studií od MacMahona a Rodgerse prokázala průměrné snížení rizika CMP o 34 % a ICHS o 19 % (13). Starší pacienti (65–75 let) měli v těchto studiích větší snížení KV rizika, než je tomu u mladších jedinců. Máme však, jak bylo uvedeno výše, mnohem méně dat o seniorech nad 80 let. V pozdějších letech již nebylo etické provádět studie oproti placebu a s vývojem nových antihypertenziv se posuzují mezi sebou starší lékové skupiny (betablokátory, diuretika) s novějšími (ACE inhibitory, dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů a sartany). Zkoumá se vliv jednotlivých skupin léků, případně jejich kombinací, na metabolické parametry, na primární i sekundární prevenci KV onemocnění s cílem najít nejvhodnější léčbu pro individuálního pacienta i celou populaci (14, 15).

V terapii hypertenze starších osob je třeba mít na zřeteli některé odlišnosti.

Nefarmakologická léčba

Pro starší nemocné platí stejná doporučení jako u mladších jedinců, snad jen s poznámkou k opatrnosti při výrazné restrikci soli (pod 6 g/d), kdy může dojít k volumové depleci a výraznému poklesu TK či funkce ledvin. Výhodná je redukce hmotnosti u jedinců s nadváhou a pravidelná vytrvalostní fyzická zátěž.

Farmakologická léčba

Vzhledem k patogenezi a již popsaným změnám distribučního volumu, poddajnosti tepen, funkce ledvin a jater musíme dodržovat při farmakoterapii starších pacientů určité zásady. Začínáme vždy nízkou dávkou léků (obvykle poloviční než u mladších jedinců) a zvyšujeme ji v intervalu 4 týdnů. TK snižujeme pomalu a postupně, nejvíce 10 mmHg za měsíc, cílových hodnot můžeme dosáhnout v průběhu 3–6 měsíců i déle. Musíme zabránit výraznému kolísání a zejména většímu poklesu TK se snížením prokrvení cílových orgánů (mozek, srdce, ledviny). Při léčbě emergentní hypertenzní krize postupujeme stejně jako u mladších jedinců s tím, že podáváme nižší počáteční dávky parenterálních léků, abychom zabránili náhlému a nekontrolovanému poklesu TK u citlivých jedinců. Opatrní musíme být zejména při podání vyšších dávek diuretik nebo nitrátů. Cílem je snížení TK během několika hodin k hodnotě pod 180/100–110 mmHg, nebo o 10–20 % původní hodnoty. Stejně je tomu tak u urgentní hypertenzní krize, kdy léčbu můžeme zahájit podáním 12,5–25 mg kaptoprilu per os a cílového TK je možno dosáhnout do 24–48 hodin. U starších hypertoniků s akutní CMP je cílem snížení TK při hodnotě nad 220/120 mmHg, a to postupně a pomalu, maximálně 10 % za první hodiny, a dosáhnout TK pod 180/105 mmHg do 24–48 hodin. Pacienti s hodnotami TK mezi 180/105–220/120 mmHg bez jiných komplikací neléčíme, pouze kontrolujeme, a šetrnou léčbu zahájíme pokud nedojde k spontánnímu poklesu TK do 72 hodin (1). V terapii starších osob využíváme léky s 24hodinovou účinností a podáváním 1x denně. Zlepší se přístup k léčbě a sníží variabilita TK. V počátku terapie je vhodné kontrolovat některé laboratorní parametry (kreatinin, jaterní testy, draslík, glykémii) podle typu užívané medikace. Při rozhodování o výběru léku či lékové skupiny přihlížíme k přítomným rizikovým faktorům a onemocněním (tabulka 3). Vyhýbáme se lékům působícím ortostatickou hypotenzi (periferní alfa-1-blokátory, přímé vazodilatátory, vysoké dávky diuretik) a lékům které zhoršují kognitivní funkce (centrální alfa-2-agonisté).

Tabulka 3. Hypertenze starších osob a přidružená onemocnění – volba vhodného léku

přidružená onemocnění	lék volby (dvojkombinace)
izolovaná systolická hypertenze	D nebo BKK (ACEI nebo sartan)
COM, DM, nefropatie, proteinurie	ACEI nebo sartan (D nebo BKK)
ICHs, ICHDKK, CHB, astma, HLK	ACEI nebo sartan (BKK nebo D)
srdeční selhání, stav po IM	ACEI nebo sartan (D a BB)
osteoporóza	D (ACEI nebo sartan nebo BKK)

D – diuretikum (typ diuretika viz blíže text) ; ACEI – ACE inhibitor; BKK – blokátor kalciového kanálu; sartan – blokátor receptoru typu AT1 pro angiotenzin II; BB – betablokátor; HLK – hypertrofie levé komory srdeční; DM – diabetes mellitus; COM – cévní onemocnění mozku; ICHs – chronická ischemická choroba srdeční; ICHDKK – ischemická choroba dolních končetin; IM – infarkt myokardu; CHB – chronická bronchitida

Tabulka 4. Vhodné dvoj- a trojkombinace antihypertenziv v léčbě starších osob. V trojkombinaci by mělo být vždy diuretikum

základní lék	vhodná dvojkombinace	vhodná trojkombinace
D	ACEI nebo sartan	BKK
ACEI	D nebo BKK	D a BKK
BKK	ACEI nebo sartan nebo D	ACEI nebo sartan a D
sartan	D nebo BKK	D a BKK
BB*	D nebo BKK (dihydropyridin)	D a BKK, D a ACEI nebo sartan

BB* – mají specifické indikace popsané v textu, kombinace vždy jen s dihydropyridinovým BKK, ostatní BKK nejsou vhodné

K léčbě hypertenze je v současnosti doporučováno a podpořeno výsledky klinických studií 5 základních tříd antihypertenziv (8, 14, 15). U starších pacientů však bylo podle metaanalýzy Messerliho a z údajů posledních klinických studií zjištěno, že v prevenci CMP a nově vzniklé cukrovky druhého typu jsou dříve užívané betablokátor (atenolol) méně účinné než léčba diuretiky, ACE inhibitory, sartany a dlouhodobě působícími dihydropyridinovými blokátory kalciových kanálů (16, 17, 18). Léčbu tedy většinou zahajujeme monoterapií diuretiky, blokátory kalciových kanálů, ACE inhibitory nebo sartany. U závažnější hypertenze můžeme využít kombinaci terapií (tabulka 4). Betablokátor jsou indikovány u pacientů po infarktu myokardu, se systolickým srdečním selháním, u maligních arytmií, ke kontrole frekvence nebo udržení sinusového rytmu při fibrilaci síní, u tyreotoxikózy. Výběr optimálního léku u přidružených onemocnění je podobný jako u mladších jedinců, jak je uvedeno v tabulce 3. Obecně lze říci, že starší nemocní jsou nejvíce citliví na léčbu malými dávkami diuretik, které příznivě ovlivňují systolickou hypertenzi a jsou vhodné do kombinací s ACE inhibitory a sartany. Nejčastěji používáme tiazidová diuretika, která mají pozitivní vliv na kalciový metabolismus, a tím působí v prevenci osteoporózy. U pacientů se srdečním a ledvinovým selháním (při hodnotě kreatininu nad 180 µmol/l) musíme použít diuretikum kličkové. U pacientů po infarktu myokardu nebo se sklonem k hypokalemii je indikována léčba spironolaktonem. Podobně to platí o blokátorech kalciových kanálů. Také jejich kombinace s ACE inhibitory a sartany je velmi účinná. Ve vyšším věku je častější výskyt de-

mence. V západní populaci má toto závažné onemocnění vzrůstající prevalenci. Zdá se, že některé léky používané v terapii hypertenze zároveň snižují výskyt demence (perindopril ve studii Progress, nifedipin ve studii Syst-Eur) (3, 19). U starších pacientů s rezistencí k léčbě bývá častou příčinou nedostatečná compliance nebo užívání nesteroidních antirevmatik, které je v této věkové kategorii častější. Pokud je u hypertonika indikována léčba nesteroidními antirevmatiky, pak je nutno častěji kontrolovat TK. Nesteroidní antirevmatika snižují účinek betablokátorů, diuretik, sartanů a ACE inhibitorů. U citlivých jedinců může dojít až ke vzniku hypertenzní krize. Pokud je léčba nesteroidními antirevmatiky nutná, je vhodné podávání co nejkratší dobu. Ze starších léků (tzv. COX-1 inhibitorů) zvyšují TK nejvíce indometacin a naproxen, méně pak piroxikam, ibuprofen a aspirin. Nesteroidní antirevmatika II. generace (tzv. COX-2 inhibitory) snad TK zvyšují méně. Při nutnosti dlouhodobé léčby je vhodné zkusit podávat jiné analgetikum (například tramadol), který hodnotu TK neovlivňuje.

Cíl léčby

Postupné dosažení normotenze, tedy TK pod 140/90 mmHg u nemocných 65–80letých. U pacientů s cukrovkou, nefropatií s proteinurií a hypertenzí s poškozením cílových orgánů TK pod 130/80 mmHg. U nemocných nad 80 roků zatím neexistují údaje o optimální hodnotě TK. Je doporučováno zahájit šetrnou léčbu při hodnotě systolického TK nad 160 mmHg s mezicílem dosažení TK pod 150 mmHg a cílem při snášenlivosti terapie pod 140 mmHg (20).

Závěr

V příštích desetiletích bude přibývat osob starších 65 let. Hypertenze je v této věkové skupině velmi rozšířena. Před zahájením léčby musíme TK

u starších jedinců měřit častěji. Terapii zahajujeme nízkými dávkami a zvyšujeme pozvolna. Při volbě léku nebo kombinace přihlížíme k přidruženým onemocněním.

MUDr. Ivan Řiháček, Ph.D.

FN u sv. Anny

Pekařská 53, 656 91 Brno

e-mail: ivan.rihacek@fnusa.cz

Literatura

1. Widimský J et al. Hypertenze. 2. vydání, Praha: Triton 2004:590.
2. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991;265(24):3255–3264.
3. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997;350:757–764.
4. Ústav zdravotnických informací a statistiky. Demografie ČR k 31. 12. 2004. <http://www.czso.cz/csu/edicniplan.nsf/p/4003-05>
5. Ústav zdravotnických informací a statistiky. Demografie ČR předpoklad. <http://www.czso.cz/csu/edicniplan.nsf/p/4025-04>
6. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. Hypertension 1995;25:305–313.
7. Kannel WB, Wolf PA, McGEE DL et al. Systolic blood pressure, arterial rigidity and stroke. The Framingham study. JAMA 1981;245:1225–1228.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JNC 7: Complete Reports. Hypertension 2003;42:1206–1252.
9. Philips RA. Treatment of Octogenarians: Should We and How? (Part I). The Argument For. J Clin Hypertens 2004;6(5):267–270.
10. Souček M, Kára T et al. Klinická patofyziologie hypertenze. Grada Publishing Praha 2002;647s.
11. Wang PS, Avorn J, Brookhart MA et al. Effects of Noncardiovascular Co morbidities on Anti-hypertensive Use in Elderly Hypertensives. Hypertension 2005;46:273–279.
12. Kario K, Pickering G, Umeda Y et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. Circulation 2003;107:1401–1406.
13. MacMahon S, Rodgers A. The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. Clin Exp Hypertens 1993;15:967–978.
14. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. J Hypertens 2003;6:1011–1053.
15. Cífková R, Horký K, Widimský J sr. et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitřní Lék 2004;50(9):709–722.
16. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial. Lancet 2005;4:1–12.
17. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359:995–1003.
18. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. JAMA 1998;279(23):1903–1907.
19. Progress Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358:1033–1041.
20. Ogiwara T, Rakugi H. Hypertension in the elderly: a Japanese perspective. Drugs Aging 2005;22:297–314.
21. Liu L, Wang JG, Gong L et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. J Hypertens. 1998;16:1823–1829.
22. Amery A, Brixko P, Clement D et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. Lancet 1985;1:1349–1354.
23. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991;338:1281–1285.
24. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. BMJ (Clin Res Ed) 1986;293:1145–1151.
25. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992;304:405–412.
26. Gong L, Zhang W, Zhu Y et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). J Hypertens 1996;14:1237–1245.