

Léčba hypertenze a cévní mozková příhoda

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Cévní mozková příhoda je stále jednou z nejčastějších komplikací aterosklerózy. I přes snížení mortality na CMP je její výskyt v ČR nadále vysoký a odráží tak rezervy v oblasti prevence atherotrombotických příhod. Arteriální hypertenze je při své vysoké prevalenci v populaci a míře rizika s ní spojenou nejvýznamnějším rizikovým faktorem ischemického i hemoragického iktu. Ve všech klinických studiích s antihypertenzivy bylo snížení krevního tlaku spojeno s poklesem výskytu i mortality na CMP. Na rozdíl od kardiovaskulárních příhod je riziko CMP nižší i u osob s krevním tlakem pod 120/80 mm Hg. Přestože platí, že z hlediska prevence iktu je nejdůležitější léčbou dosažený pokles krevního tlaku, záleží i na volbě antihypertenziva. Stejně jako v minulosti budeme volit antihypertenzivní režim především s ohledem na přidružená onemocnění. Většina nemocných (> 80–90 %) bude vyžadovat k dosažení cílové hodnoty krevního tlaku kombinační léčbu. Základem kombinačních režimů by měl být blokátor RAAS systému, při volbě kombinační léčby optimálně s blokátorem kalciového kanálu či diuretikem. I přestože léčba arteriální hypertenze přispívá největší mírou ke snížení rizika iktu, musí být vždy součástí komplexního léčebného režimu směřujícího k ovlivnění všech přítomných rizik.

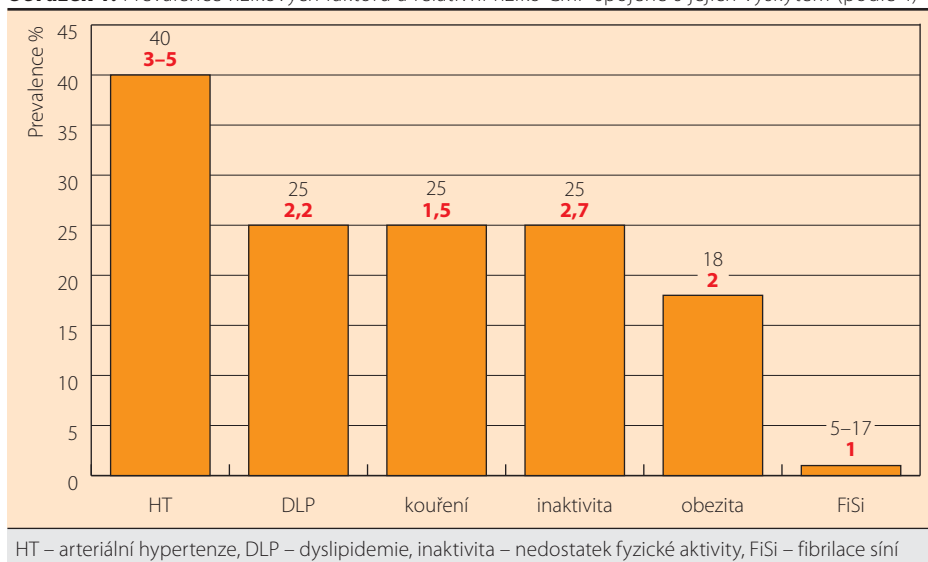
Klíčová slova: cévní mozková příhoda, arteriální hypertenze, antihypertenziva, ACEI, blokátory kalciových kanálů, diuretika, riziko.

Interní Med. 2010; 12 (5): 280–287

I v jednadvacátém století zůstává arteriální hypertenze jedním z nejdůležitějších rizik cévních mozkových příhod (CMP) jak ischemických, tak hemoragických. Význam zvýšení krevního tlaku (TK) z hlediska možného ovlivnění výskytu cerebrovaskulárních onemocnění je dvojnásobný. Zprvu se hypertenze přímo podílí na vzniku a rozvoji aterosklerotických cévních změn a současně s dalšími rizikovými faktory podmiňuje stá-

le vysokou prevalenci iktů v populaci. Zdravotní je arteriální hypertenze jedním z nejčastějších onemocnění vůbec, a její správná diagnostika a léčba tak z populačního hlediska významným způsobem přispívá ke snížení výskytu CMP. Význam arteriální hypertenze z hlediska rizika vzniku iktu dokumentuje obrázek 1.

Jaká je současná úroveň poznatků o významu léčby arteriální hypertenze z hlediska prevence

Obrázek 1. Prevalence rizikových faktorů a relativní riziko CMP spojené s jejich výskytem (podle 1)

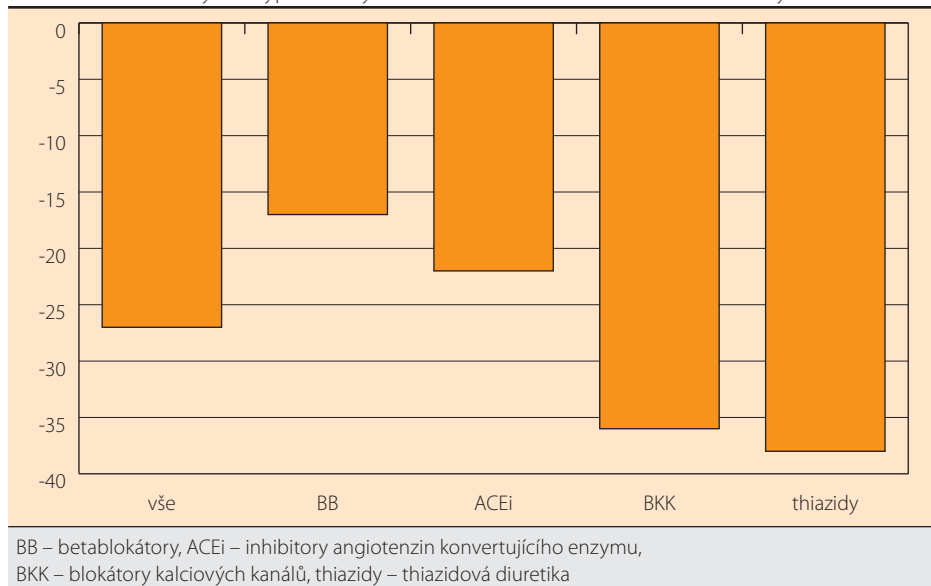
první i rekurentní cévní mozkové příhody? Jaký je význam volby léčebného postupu? Jaké důkazy máme pro volbu kombinačních léčebných režimů z hlediska prevence iktu? Existuje příliš nízká hladina krevního tlaku, jejíž dosažení je pro nemocné rizikové, jinými slovy, platí fenomén J-křivky i u cerebrovaskulárních onemocnění? Na některé tyto otázky hledá odpověď následující přehled.

Léčba arteriální hypertenze z hlediska prevence cévní mozkové příhody

Možnosti snížení rizika první CMP prostřednictvím snižování krevního tlaku byly sledovány v řadě klinických hodnocení. Z výsledků jednotlivých studií byly zpracovány metaanalýzy, které jednoznačně demonstrovaly přínos léčby arteriální hypertenze pro prevenci první CMP. Poslední (a největší metaanalýza) 147 randomi-

zovaných studií s antihypertenzivy, publikovaná v roce 2009, ukázala, že pro snížení rizika CMP je nejdůležitější pokles krevního tlaku dosažený kterýmkoli ze základních antihypertenziv. Pro pokles systolického TK o 10 mm Hg a diastolického TK o 5 mm Hg autoři vypočítali snížení relativního rizika (RR) iktu o 41 %. Pokles relativního rizika iktu při léčbě různými antihypertenzivy shrnuje obrázek 2. Nejsou zahrnuty sartany pro nedostatečné zastoupení v metaanalýze.

Subanalýza 49 studií v této práci, porovnávající různé antihypertenzivní režimy, zjistila, že nejvýznamnější vliv mají blokátory kalciových kanálů (BKK) (pokles RR o 33 %) a nejmenší byl prospěch z léčby hypertenze při použití betablokátorů (pokles RR iktu o 19 %). Kromě této poslední práce máme k dispozici shrnutí řady dalších studií dokumentujících účinnost prevence CMP při systolicko-diastolické i izolované systolické

Obrázek 2. Vliv léčby antihypertenzivy na relativní riziko iktu ve 147 randomizovaných studiích

hypertenzi, víme, že přínos antihypertenzivní léčby v prevenci iktů je významně vyšší než v prevenci kardiovaskulárních příhod, známý je fakt, že léčba arteriální hypertenze ve vyšším věku snižuje cerebrovaskulární mortalitu přibližně dvakrát účinněji než ve středním věku (3, 4).

Zatímco shromáždění velkého množství dat a robustní závěry metaanalýz jsou jejich zřejmou výhodou, kombinace údajů získaných z často heterogenních populací, bez možnosti přesné charakteristiky konkomitantní medikace a souběžných onemocnění, jsou často jejich významnou limitací. Na druhé straně hodnocení výsledků jednotlivých klinických studií může být ovlivněno řadou faktorů (velikost, výběr populace, délka trvání atd.), ale jejich správná interpretace může napomoci při volbě konkrétního léčebného postupu v různých situacích.

Jak důležitá je volba antihypertenziva pro prevenci CMP?

V předchozím odstavci jsme zopakovali, že nejdůležitějším opatřením v prevenci CMP je snížení krevního tlaku a že základní třídy antihypertenziv jsou přibližně stejně efektivní. V každodenní praxi potřebujeme konkrétnější návod pro vedení antihypertenzivní léčby a ten budeme hledat ve výsledcích jednotlivých klinických studií. Zde ale můžeme narazit na různá úskalí. Například studie ALLHAT ukázala, že léčba hypertenze založená na thiazidovém diuretiku je z hlediska prevence iktu účinnější než léčba inhibitorem angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEi). Tento výsledek je možné pravděpodobně zpochybnit rozdílem v cílovém krevním tlaku, jenž byl v „diuretické větvi“ studie v průměru o 2 mm Hg nižší než u osob léčených ACEi (5). Podobná situace

nastala i ve studii ASCOT, v níž kombinace ACEi a blokátoru kalciového kanálu byla spojena s významně větším snížením rizika iktu ve srovnání s léčbou betablokátelem a diuretikem – mezi porovnávanými intervencemi byl však opět významný rozdíl v dosaženém systolickém TK, který se lišil o 3 mm Hg ve prospěch první uvedené kombinace (6). Ani v posledním srovnání ACEi v kombinaci s BKK nebo thiazidovým diuretikem ve studii ACCOMPLISH nebyl TK na konci studie zcela identický (rozdíl 1 mm Hg ve prospěch kombinace ACEi+BKK) a je možné, že i zde byl příznivý efekt kombinace ACEi a BKK způsobem „pouhou“ vyšší antihypertenzivní účinností (7). Na druhé straně si musíme připomenout dnes již klasické výsledky studií s ACEi. Ve studii HOPE bylo u vysoké rizikových nemocných demonstrováno snížení rizika všech typů ischemických i hemoragických iktů při léčbě ramipilem o jednu třetinu, i přestože krevní tlak klesl pouze o 3/2 mm Hg. Je pravděpodobné, že za výrazný efekt ACEi ramiprilu ve studii HOPE byly zodpovědné další vaskuloprotektivní mechanismy, které na snížení TK přímo nezávisí (8). Dalším významným zdrojem dat o vlivu inhibice ACE na rekurenci CMP u nemocných po iktu byla studie PROGRESS s perindopilem. Samotná monoterapie perindopilem vedla k mírnému poklesu krevního tlaku (-4,9/2,8 mm Hg) a riziko iktu se snížilo o nevýznamných 5%. Naproti tomu léčba kombinací indapamidu a perindoprilu redukuje TK o 12/5 mm Hg snížila riziko všech iktů o 43% (9). Opět je nutné připomenout, že populace studií HOPE a PROGRESS se lišily a je možné, že za rozdílný výsledek obou studií je částečně zodpovědná i použitá dávka ACEi (plná dávka ramiprilu v HOPE a poloviční dávka perindoprilu v PROGRESS). Mají-li se uplatnit příznivé

účinky ACEi, je třeba je titrovat do maximálních tolerovaných dávek. V kontextu řady dalších příznivých účinků inhibitorů ACE na riziko vaskulárních příhod, diabetu, mikrovaskulárních komplikací diabetu, hypertrofii levé komory srdeční a jiná rizika, není překvapením, že inhibitory ACEi jsou i u nemocných se zvýšeným rizikem CMP považovány za základ léčebných strategií (10).

Jinou široce diskutovanou otázkou je léčba antagonisty AT1 receptorů – sartany a jejich přínos pro prevenci CMP. V rozsáhlé metaanalýze 26 prospektivních randomizovaných studií s více než 200 tisíci pacienty bylo zjištěno, že medikace snižující hladiny angiotenzinu II (betablokátory, ACEi) snižovala riziko CMP o 17% méně než léčba, která koncentrace angiotenzinu II zvyšuje (sartany, BKK, thiazidová diuretika) (11). Spolu se závěry některých menších studií s ACEi, v nichž nebyl jednoznačný prospěch ve smyslu snížení rizika CMP léčbou prokázán (AIRE s ramipilem, TRACE s trandolapilem, SAVE s captopilem), vedlo toto pozorování k názoru, že sartany budou lepší v prevenci CMP než inhibitory ACE. Částečné řešení otázky, který způsob inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) (ACEi nebo sartan) je lepší, přinesla až přímá srovnání z poslední doby. Ve studii ONTARGET byla léčba telmisartanem srovnatelně účinná jako referenční ramipril při hodnocení primárního složeného cíle. Ačkoli terapie telmisartanem snižovala riziko CMP o dalších 9% ve srovnání s ramipilem, nebyl tento rozdíl statisticky významný (12). Souběžně se studií ONTARGET probíhalo hodnocení vlivu podávání telmisartanu na výskyt kardio- a cerebrovaskulárních příhod u osob netolerujících ACEi. Tato studie s názvem TRANSCEND přinesla překvapivě negativní výsledek – snížení krevního tlaku aktivní léčbou neovlivnilo ve srovnání

nání s placebem výskyt vaskulárních příhod (13). A třetí studie s telmisartanem (PROFESS), která sledovala kohortu nemocných netolerujících ACEi v sekundární prevenci iktu, zjistila, že ve studované populaci během průměrně 2,5 let sledování nebyl významný rozdíl ve výskytu sledovaných příhod (8,7% v telmisartanové větvi, 9,2% u osob léčených placebem). Ačkoli výsledky vypadají sugestivně, musíme si opět všimnout několika důležitých aspektů. Studie PROFESS byla relativně krátká a při zpracování výsledků se zdálo, že se „nůžky“ počtu příhod začínají oddělovat až ve 2. roce sledování – studie tedy mohla být ukončena příliš brzy. Nemocní byli léčeni intenzivní antihypertenzivní léčbou podle platných guidelines, a proto byl rozdíl v hodnotách TK na konci studie relativně malý (o 3,8/2,0 mm Hg nižší průměrný TK v telmisartanové větvi). Autoři také připouštějí relativně vyšší podíl špatné adherence k léčbě ve studii PROFESS, který byl významně odlišný od studie ONTARGET (14). Uvedené faktory dokreslují nesnadnou situaci, v níž se často ocitáme ve snaze zjistit, co z klinických studií vyplývá pro klinickou praxi. O tento výstup se pokusíme v dalším textu.

V odpovědi na otázku z úvodu tohoto odstavce a ve shodě s platnými doporučeními odborných společností lze konstatovat, že pro prevenci CMP je možné použít léčiva ze základních skupin antihypertenziv (ACEi/sartany, BKK, diuretika a betablokátory) a nejdůležitější je dosažení významného poklesu krevního tlaku (15).

Jaké jsou účinné kombinace antihypertenziv pro předcházení CMP?

Základním kritériem účinnosti antihypertenzivní léčby v prevenci první i rekurentní CMP je

terapií navozený pokles krevního tlaku. K dosažení významného snížení TK je u velké většiny nemocných nutná kombinační léčba. Kombinace antihypertenziv z různých skupin má podstatně lepší účinek ve srovnání s monoterapií. Jak zjistili autoři nedávné analýzy studií porovnávajících efekt zdvojnásobení dávky monoterapie proti kombinaci dvou léčiv v průměrných dávkách, kombinace byla pětikrát účinnější v dosahování cílové hodnoty TK než titrovaná monoterapie (16).

Nejen z hlediska příznivého vlivu na riziko CMP, ale i s ohledem na řadu dalších pozitivních vlivů je vhodným základem antihypertenzivní terapie blokátor systému RAAS. Inhibitory ACE disponují množstvím důkazů z klinických studií a jejich vlastnosti z nich činí vhodné kandidáty na léky volby pro nemocné s vysokým rizikem iktu (ale i ostatních vaskulárních příhod). Sartany se nejvíce jako výhodnější a měly by být použity v případech intolerance ACEi. V kombinacích s ACEi se osvědčily dihydropyridinové BKK. Kombinace perindopril + amlodipin byla spojena s významně větší redukcí rizika všech vaskulárních příhod ve srovnání s terapií betablokátořem a thiazidovým diuretikem ve studii ASCOT. V jejích podstatných částech byly objasněny i některé mechanismy, které pozorované rozdíly vysvětlují. Výraznější snížení centrálního aortálního tlaku (dokumentované ve studii CAFE), nebo větší snížení variability krevního tlaku (která byla ve studii ASCOT nejsilnějším prediktorem kardio i cerebrovaskulárních příhod!) při použití ACEi současně s BKK jsou dobrými argumenty pro volbu této kombinace (17, 18). Zdá se, že především díky výraznějšímu antihypertenzivnímu účinku a metabolické neutralitě je tato kombinace výhodnější než osvědčená (a prokazatelně účinná) kombinace ACEi a thiazidové diuretikum.

Nadále však platí, že při nutnosti dosáhnout dalšího poklesu krevního tlaku je diuretikum téměř nezbytnou součástí trojkombinační léčby. Stejně zůstává v platnosti doporučení respektování přítomnosti přidružených onemocnění při volbě antihypertenzivní léčby a u kardiaků do medikace budeme volit betablokátory bez ohledu na jejich relativně nižší účinnost v prevenci iktů.

Jaká je bezpečná hranice snižování krevního tlaku při prevenci iktu?

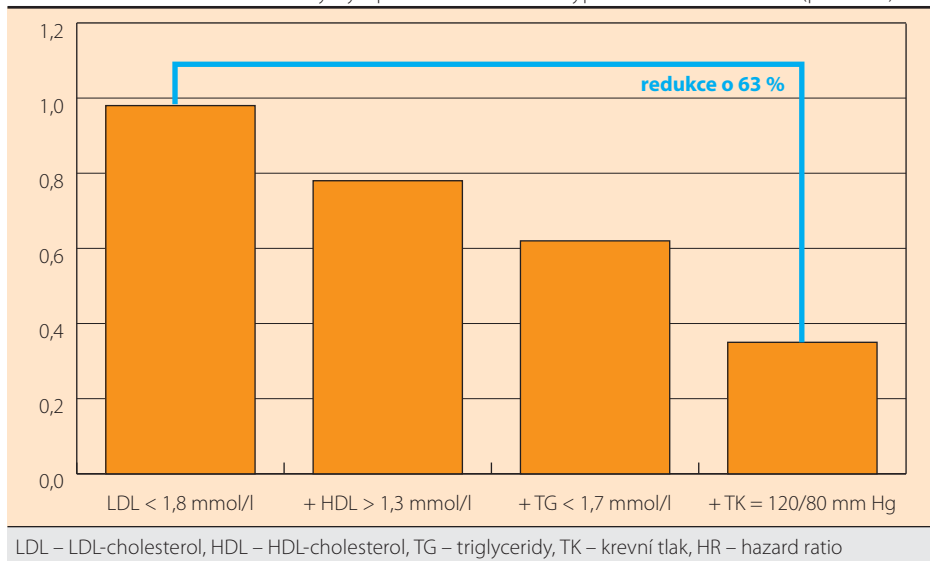
V poslední době se opět žhavým tématem odborných diskuzí stala dolní hranice krevního tlaku, o níž máme při léčbě hypertonika usilovat. Z následných analýz studií s antihypertenzivy se zdálo, že při snížení systolického krevního tlaku ke 120 mm Hg a diastolického TK k 70 mm Hg se počet vaskulárních příhod zvyšuje ve srovnání s nemocnými kompenzovanými do úrovně krevního tlaku 130–140/80–90 mm Hg. Hovoří se v této souvislosti o tzv. fenoménu J-křivky. Zajímavé je, že závislost mezi dosaženou úrovní TK a výskytem příhod má tvar J-křivky s bodem zlomu kolem 130 mm Hg pouze při hodnocení kardiovaskulárních příhod včetně úmrtí (19). Naopak u cévní mozkové příhody platí pravidlo čím nižší tlak, tím nižší riziko. První výsledky z prospektivního randomizovaného srovnání vlivu těsné a konvenční kontroly arteriální hypertenze u diabetiků 2. typu ze studie ACCORD, publikované v polovině března 2010, potvrzují, že snížení systolického krevního tlaku pod 120 mm Hg není spojeno s příznivým vlivem na všechny „cévní“ události. Zatímco všechny kardiovaskulární sledované ukazatele se vyskytly při intenzivní léčbě (cílový systolický TK < 120 mm Hg) srovnatelně často jako při konvenčním vedení léčby k cílovému TK < 140 mm Hg, počet fatálních

i nefatálních CMP byl signifikantně nižší v intenzivně léčené větvi (HR 0,59, $p=0,001$). Přestože nebyl zaznamenán významně vyšší počet příhod u intenzivně léčených pacientů, nález signifikantního vzestupu počtu závažných nežádoucích účinků v této skupině podporuje spíše méně agresivní přístup ke snižování krevního tlaku (20).

V současnosti lze konstatovat, že intenzivní snižování krevního tlaku je spojeno s jednoznačným snížením rizikem všech typů cévních mozkových příhod a u diabetiků i s poklesem rizika mikrovaskulárních komplikací. Na druhé straně pokles systolického krevního tlaku pod hodnoty 130 mm Hg nepřináší další snížení rizika příhod kardiovaskulárních a je pravděpodobné, že při dosažení hodnot systolického TK pod 120 mm Hg se riziko dokonce může zvýšit.

Snížení rizika iktu = nejen snížení krevního tlaku

Léčba arteriální hypertenze je základem preventivních opatření u nemocných ohrožených první CMP nebo její recidivou, tedy v primární i sekundární prevenci. Je ale zcela zřejmé, že léčba hypertenze je pouze jednou z více cest k cíli, kterým je zabránění vzniku iktu. S ohledem na nejčastější příčinu CMP (aterosklerotické cévní postižení) je jedinou správnou a účinnou prevencí snaha o ovlivnění všech přítomných rizikových faktorů po co nejdelší dobu. U mladších s nízkým krátkodobým rizikem jsou metodou volby změny životního stylu, z nichž možná nejdůležitější je trvání na nekuřáctví. Jeden údaj za všechny: ženy kouřící více jak 25 cigaret denně mají téměř 4x vyšší riziko iktu a 2x vyšší riziko úmrtí na CMP ve srovnání s nekuřačkami srovnatelného věku a ostatních charakteristik (21). U osob se zvýšeným

Obrázek 3. Vliv současné kontroly dyslipidemie a arteriální hypertenze na riziko CMP (podle 22)

rizikem je namísto ovlivnění rizik i pomocí farmakologické léčby. Kromě léčby arteriální hypertenze je jasně prokázán přínos léčby dyslipidemie statiny, které snižují riziko prvních i opakovaných iktů o čtvrtinu až třetinu. Velmi důležité je aditivní působení různých složek dyslipidemie a krevního tlaku. Názorně to ukázala analýza dat ze studie SPARCL sledující vliv agresivní léčby atorvastatinem na riziko rekurence iktu. Účastníci studie s optimální kontrolou hypertenze, kteří dosahovali cílové hodnoty LDL-cholesterolu a měli současně příznivou hladinu HDL-cholesterolu a nízké triglyceridy, měli riziko iktu o dvě třetiny nižší ve srovnání s osobami s neuspokojivou kontrolou těchto rizik (obrázek 3) (22).

Závěr

Antihypertenzivní léčba je základem primární i sekundární prevence iktu. Snížení rizika CMP

je přímo úměrné snížení krevního tlaku – vztah mezi rizikem iktu a krevním tlakem nemá (na rozdíl od obdobného vztahu mezi TK a kardiovaskulárními příhodami) tvar J-křivky. K dosažení cílového krevního tlaku je u většiny nemocných zapotřebí kombinační antihypertenzivní léčby. Kombinace založené na inhibitoru systému RAAS (ACEi a v případě jejich intolerance sartany) a blokátorů kalciových kanálů jsou účinné a bezpečné ve většině klinických situací a mají další příznivé efekty (metabolické, snížení variability TK, přímé ovlivnění vaskulární funkce atd.). K dosažení úspěchu, kterým je zabránění vzniku nebo recidivy CMP, je nutno antihypertenzivní léčbu kombinovat s režimovými a farmakologickými postupy k ovlivnění všech přítomných rizikových faktorů aterosklerózy. Tímto způsobem je možné zabránit nejméně polovině všech cévních mozkových příhod.

Literatura

1. Bojar M, Tomek A. Prevence chorob nervového a myoskeletálního systému. In: Fait T, Vrablík M, Česka R. Preventivní medicína. Maxdorf, Praha 2008: s. 551.
2. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1955–1964.
4. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121–1123.
5. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
6. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
7. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2417–2428.
8. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000; 342: 145–153.
9. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
10. Bultas J. Blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron v sekundární prevenci cévních mozkových příhod. *Remedia* 2009; 19: 138–142.
11. Boutitie F, Oprisiu R, Achard JM, et al. Does a change in angiotensin II formativ caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? A meta-analysis of trials according to treatment with potentially different effects on angiotensin II. *J Hypertens* 2007; 25 (8): 1543–1553.
12. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1547–1559.
13. The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–1183.
14. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al for the PROFESS study group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1225–1237.
15. Widimský J jr, Cífková R, Špinar J, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lek* 2008; 54 (1): 101–118.
16. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122 (3): 290–300.
17. Williams B, Lacy PS, Thom SM, for the CAFE and ASCOT Investigators. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation study: the CAFE Study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.
18. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effects of blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010, epub dostupné na www.lancet.com/neurology.
19. Williams B. Hypertension and the „J-curve“. *JACC* 2009; 54 (20): 1834–1835.
20. The Accord Study Group. Effects of intensit blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010, Mar 14, dostupné na www.nejm.org.
21. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988; 318 (15): 937–941.
22. Amarenco P, Goldstein LB, Messig M, et al. Relative and cumulative effects of lipid and blood pressure control in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels trial. *Stroke* 2009; 40: 2486–2492.

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika

1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 02 Praha

vrablikm@seznam.cz
