



Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie 2007

The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)

European Heart Journal 2007;28:1462–1536

doi:10.1093/eurheartj/ehm236

Pracovná skupina pre manažment artériovej hypertenzie Európskej hypertenziologickej spoločnosti (EHS) a Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC)

Autori/členovia pracovnej skupiny: Giuseppe Mancia, spolupredsedaajúci (Taliansko), Guy De Backer, spolupredsedaajúci (Belgicko), Anna Dominiczak (Spojené kráľovstvo), Renáta Cífková (Česká republika), Robert Fagard (Belgicko), Giuseppe Germano (Taliansko), Guido Grassi (Taliansko), Anthony M. Heagerty (Spojené Kráľovstvo), Sverre E. Kjeldsen (Nórsko), Stephane Laurent (Francúzsko), Krzysztof Narkiewicz (Poľsko), Luis Ruilope (Španielsko), Andrzej Rynkiewicz (Poľsko), Roland E. Schmieder (Nemecko), Harry A. J. Struijker Boudier (Holandsko), Alberto Zanchetti (Taliansko).

Výbor Európskej kardiologickej spoločnosti pre praktické odporúčania: Alec Vahanian, predsedaajúci (Francúzsko), John Camm (Spojené kráľovstvo), Raffaele De Caterina (Taliansko), Veronica Dean (Francúzsko), Kenneth Dickstein (Nórsko), Gerasimos Filippatos (Grécko), Christian Funck-Brentano (Francúzsko), Irene Hellems (Holandsko), Steen Dalby Kristensen (Dánsko), Keith McGregor (Francúzsko), Udo Sechtem (Nemecko), Sigmund Silber (Nemecko), Michal Tendera (Poľsko), Petr Widimský (Česká republika), Jose Luis Zamorano (Španielsko).

Vedecká rada Európskej hypertenziologickej spoločnosti: Sverre E. Kjeldsen, prezident (Nórsko), Serap Erdine, viceprezident (Turecko), Krzysztof Narkiewicz, sekretár (Poľsko), Wolfgang Kiowski, pokladník (Švajčiarsko), Enrico Agabiti-Rosei (Taliansko), Ettore Ambrosioni (Taliansko), Renáta Cífková (Česká republika), Anna Dominiczak (Spojené kráľovstvo), Robert Fagard (Belgicko), Anthony M. Heagerty, Stephane Laurent (Francúzsko), Lars H. Lindholm (Švédsko), Giuseppe Mancia (Taliansko), Athanasios Manolis (Grécko), Peter M. Nilsson (Švédsko), Josep Redon (Španielsko), Roland E. Schmieder (Nemecko), Harry A. J. Struijker-Boudier (Holandsko), Margus Viigimaa (Estónsko)

Recenzenti dokumentu: Gerasimos Filippatos (koordinátor recenzie Výboru Európskej kardiologickej spoločnosti pre praktické odporúčania (Grécko), Stamatis Adamopoulos (Grécko), Enrico Agabiti-Rosei (Taliansko), Ettore Ambrosioni (Taliansko), Vicente Bertomeu (Španielsko), Denis Clement (Belgicko), Serap Erdine (Turecko), Csaba Farsang (Maďarsko), Dan Gaita (Rumunsko), Wolfgang Kiowski (Švajčiarsko), Gregory Lip (Spojené kráľovstvo), Jean-Michel Mallion (Francúzsko), Athanasios J. Manolis (Grécko), Peter M. Nilsson (Švédsko), Eoin O'Brien (Írsko), Piotr Ponikowski (Poľsko), Josep Redon (Španielsko), Frank Ruschitzka (Švajčiarsko), Juan Tamargo (Španielsko), Pieter van Zwieten (Holandsko), Margus Viigimaa (Estónsko), Bernard Waeber (Švajčiarsko), Bryan Williams (Spojené kráľovstvo), Jose Luis Zamorano (Španielsko)

Obsah

1. Úvod a účel	4S
2. Definícia a klasifikácia hypertenzie	4S
2.1 Systolický tlak oproti diastolickému a pulzovému tlaku	5S
2.2 Klasifikácia hypertenzie	5S
2.3 Celkové kardiovaskulárne riziko	6S
2.3.1 Koncept	6S
2.3.2 Zhodnotenie	6S
2.3.3 Limitácie	8S
3. Diagnostické zhodnotenie	9S
3.1 Meranie tlaku krvi	9S
3.1.1 Tlak krvi v ordinácii alebo v nemocnici	9S
3.1.2 Ambulantné monitorovanie tlaku krvi	9S
3.1.3 Tlak krvi v domácom prostredí	10S
3.1.4 Izolovaná hypertenzia v ordinácii alebo hypertenzia bieleho plášťa	10S
3.1.5 Izolovaná hypertenzia pri ambulantnom monitorovaní tlaku krvi alebo maskovaná hypertenzia	11S
3.1.6 Tlak krvi počas fyzickej námahy a laboratórnej záťaže	11S

3.1.7	Centrálny tlak krvi	12S
3.2	Rodinná a klinická anamnéza	12S
3.3	Fyzikálne vyšetrenie	13S
3.4	Laboratórne vyšetrenia	13S
3.5	Genetická analýza	14S
3.6	Pátranie po subklinickom orgánovom poškodení	14S
3.6.1	Srdce	15S
3.6.2	Krvné cievy	15S
3.6.3	Obličky	16S
3.6.4	Vyšetrenie očného pozadia	16S
3.6.5	Mozog	17S
4.	Dôkazy pre terapeutický manažment hypertenzie	17S
4.1	Úvod	17S
4.2	Štúdie založené na príhodách porovnávajúce aktívnu liečbu a placebo	17S
4.3	Štúdie založené na príhodách porovnávajúce viac alebo menej intenzívne zníženie tlaku krvi	18S
4.4	Štúdie založené na príhodách porovnávajúce rozličné druhy aktívnej liečby	18S
4.4.1	Kalciové antagonisty oproti tiazidovým diuretikám a betablokátorom	18S
4.4.2	ACE inhibítory oproti tiazidovým diuretikám a betablokátorom	19S
4.4.3	ACE inhibítory oproti kalciovým antagonistom	19S
4.4.4	Antagonisty angiotenzínového receptora oproti iným liekom	19S
4.4.5	Štúdie s betablokátorami	19S
4.4.6	Závery	20S
4.5	Randomizované štúdie založené na intermediárnych cieľových ukazovateľoch	20S
4.5.1	Srdce	20S
4.5.2	Artériová stena a ateroskleróza	21S
4.5.3	Mozog a kognitívne funkcie	22S
4.5.4	Renálna funkcia a ochorenie obličiek	22S
4.5.5	Novovzniknutý diabetes	23S
5.	Terapeutický prístup	23S
5.1	Kedy začať s antihypertenzívnou liečbou	23S
5.2	Ciele liečby	25S
5.2.1	Cieľová hodnota tlaku krvi v celkovej populácii hypertonikov	25S
5.2.2	Cieľové hodnoty tlaku krvi u diabetikov a u pacientov s vysokým, prípadne veľmi vysokým rizikom	25S
5.2.3	Ciele domáceho a ambulantného monitorovania tlaku krvi	26S
5.2.4	Závery	26S
5.3	Náklady – účinnosť antihypertenzívnej terapie	26S
6.	Liečebné stratégie	27S
6.1	Zmeny životného štýlu	27S
6.1.1	Ukončenie fajčenia	27S
6.1.2	Striedmosť v konzumácii alkoholu	27S
6.1.3	Reštrikcia príjmu sodíka	28S
6.1.4	Iné diétne zmeny	28S
6.1.5	Redukcia hmotnosti	28S
6.1.6	Telesná námaha	28S
6.2	Farmakologická liečba	28S
6.2.1	Výber antihypertenzív	28S
6.2.2	Monoterapia	31S
6.2.3	Kombinovaná terapia	31S
7.	Terapeutický prístup v špeciálnych podmienkach	33S
7.1	Staroba	33S
7.2	Diabetes mellitus	34S
7.3	Cerebrovaskulárne ochorenie	35S
7.3.1	Cievna mozgová príhoda a tranzitórny ischemický atak	35S
7.3.2	Kognitívna dysfunkcia a demencia	36S
7.4	Koronárna choroba srdca a srdcové zlyhávanie	36S
7.5	Fibrilácia predsiení	37S
7.6	Nediabetické ochorenie obličiek	37S
7.7	Hypertenzia u žien	38S
7.7.1	Orálne kontraceptíva	38S
7.7.2	Hormonálna substitučná terapia	39S
7.7.3	Hypertenzia v tehotenstve	39S

7.8	Metabolický syndróm	40S
7.9	Rezistentná hypertenzia	41S
7.10	Emergentné stavy pri hypertenzii	42S
7.11	Malígna hypertenzia	42S
8.	Liečba pridružených rizikových faktorov	43S
8.1	Hypolipidemiká	43S
8.2	Protidoštičková liečba	44S
8.3	Kontrola glykémie	44S
9.	Skríning a liečba pri sekundárnej hypertenzii	44S
9.1	Ochorenie parenchýmu obličky	44S
9.2	Renovaskulárna hypertenzia	45S
9.3	Feochromocytóm	45S
9.4	Primárny hyperaldosteronizmus	46S
9.5	Cushingov syndróm	46S
9.6	Obštrukčné spánkové apnoe	46S
9.7	Koarktácia aorty	47S
9.8	Liekmi navodená hypertenzia	47S
10.	Sledovanie	47S
11.	Implementácia odporúčaní	47S
	Dodatok	48S

1. Úvod a účel

Európska hypertenziologická spoločnosť (EHS) a Európska kardiologická spoločnosť (ESC) sa na niekoľko rokov rozhodli nezostavovať ich vlastné odporúčania pre diagnostiku a liečbu hypertenzie, ale po istých úpravách prijať odporúčania pre hypertenziu Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) a Medzinárodnej hypertenziologickej spoločnosti (ISH) (1, 2). V roku 2003 sa rozhodli publikovať svoje vlastné Odporúčania (3) na základe toho, že Odporúčania WHO/ISH boli adresované i krajinám, ktoré mali rôznu úroveň zdravotníckej starostlivosti a dostupnosti ekonomických zdrojov a obsahovali odporúčania pre diagnostiku a liečbu, ktoré nemusia byť pre európske krajiny vhodné.

V Európe môžu nariadenia týkajúce sa starostlivosti umožniť väčšie a hlbšie diagnostické zhodnotenie kardiovaskulárneho (KV) rizika a orgánového poškodenia hypertenikov, ako aj širší výber antihypertenzívnej liečby.

Odporúčania ESH/ESC z roku 2003 (3) boli v klinickom svete dobre prijaté a najčastejšie sa citovali v lekárskej literatúre v posledných dvoch rokoch (4). Od roku 2003 sú dostupné ďalšie pozoruhodné dôkazy v dôležitých problémoch spojených s diagnostickými a terapeutickými prístupmi k hypertenzii, a preto je vhodné predchádzajúce odporúčania doplniť.

Pri príprave nových odporúčaní sa Výbor zostavený spoločnosťami ESH a ESC dohodol dodržiavať princípy Odporúčaní z roku 2003, a to 1. Pokúsiť sa poskytnúť najdostupnejšie a najvyváženejšie odporúčania všetkým poskytovateľom zdravotnej starostlivosti zaoberajúcimi sa manažmentom hypertenzie. 2. Poskytnúť rozsiahle a kritické prehľady údajov so sériou panelov so špeciálnymi odporúčaniami a následne aj koncízny súbor praktických odporúčaní nadväzne publikovaných na predchádzajúce z roku 2003 (5). 3. Primárne prehodnotiť údaje z veľkých randomizovaných štúdií, ale takisto použiť údaje z observačných štúdií a iných zdrojov za predpokladu, že sa získali v štúdiách spĺňajúcich vysoký odborný štandard. 4. Zdôrazniť, že odporúčania sa zaoberajú medicínskymi podmienkami všeobecne, a preto ich úlohou musí byť edukácia a nie nariadenie pre manažment jednotlivých pacientov, ktorí sa môžu veľmi odlišovať svojou osobnou, zdravotníckou a kultúrnou charakteristikou, a tým si vyžadujú

rozhodnutia odlišné od tých uvedených v odporúčaníach. 5. Vyhnúť sa rigidnej klasifikácii odporúčaní podľa úrovne alebo sily vedeckého dôkazu (6). Výbor sa domnieval, že odporúčania sa budú ťažko aplikovať a že silu odporúčania treba posúdiť podľa spôsobu formulácie a podľa referencií k relevantným štúdiám. Účasť randomizovaných štúdií, observačných štúdií, metanalýz a kritických prehľadov alebo mienok odborníkov je zastúpená v zozname literatúry.

Členovia Výboru pre odporúčania, ktorých delegovali ESH a ESC, sa nezávisle zúčastnili prípravy tohto dokumentu, pričom čerpali z vlastných akademických a klinických skúseností s cieľom kritického preskúmania všetkej dostupnej literatúry. Väčšina z nich pracovala alebo pracuje v spolupráci s priemyslom a vládnymi či súkromnými poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti (výskumné štúdie, vzdelávacie konferencie, konzultácia), ale všetci veria, že takéto aktivity neovplyvnili ich úsudok. Najlepšou garanciou ich nezávislosti je kvalita minulej a súčasnej vedeckej práce. Ich vzťahy s priemyslom, vládou a súkromnými poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti sú uvedené na webových stránkach ESH a ESC (www.eshonline.org a www.escardio.org). Finančné náklady pre autorský kolektív týchto odporúčaní poskytl ESH a ESC.

2. Definícia a klasifikácia hypertenzie

V minulosti sa kládol väčší dôraz na diastolický, než na systolický tlak krvi (TK) ako na prediktor KV morbidita a mortality (7), čo sa odrazilo v skorších odporúčaníach JNC (Joint National Committee), ktoré v klasifikácii hypertenzie nebrali zreteľ na izolovanú systolickú hypertenziu (8, 9). Bol to dôsledok usporiadania skorších randomizovaných klinických štúdií, ktoré väčšinou robili nábor pacientov podľa hodnoty diastolického TK (10). Veľké množstvo observačných štúdií ukázalo, že KV morbidita a mortalita je v nepretržitom vzťahu tak so systolickým, ako aj s diastolickým TK (7, 11). Vzťah sa ukázal pre koronárne príhody menej strmý než pre cievne mozgové príhody (CMP), ktoré tak boli označené ako najdôležitejšie komplikácie „v spojitosti s hypertenziou“ (7). V niektorých oblastiach Európy, avšak nie vo všetkých, je pripočítateľné riziko, ktoré je prírastkom úmrtí pre zvýšený TK, vyššie pre

koronárne príhody než pre CMP, pretože kardiálne ochorenie zostáva najbežnejšou KV poruchou v týchto oblastiach (12). Navyše tak systolický, ako aj diastolický TK ukazujú vzostupný nezávislý vzťah so srdcovým zlyhávaním (SZ), ochorením periférnych tepien a renálnym ochorením v koncovom štádiu (13 – 16). Preto by sa hypertenzia mala považovať za dôležitý rizikový faktor (RF) KV a pridružených chorôb, ako aj ochorení, ktoré zvyšujú KV riziko, čo spolu s veľkou prevalenciou vysokého TK v populácii (17 – 19) vysvetľuje, prečo sa v správe WHO uvádza celosvetovo vysoký TK ako prvá príčina smrti (20).

2.1 Systolický tlak oproti diastolickému a pulzovému tlaku

V ostatných rokoch sa jednoduchý priamy vzťah medzi KV rizikom a systolickým a diastolickým TK stal komplikovanejším vďaka záverom z observačných štúdií, že u starých ľudí je riziko priamo úmerné systolickému TK a pre akúkoľvek danú hodnotu systolického TK je výsledok nepriamo úmerný diastolickému TK (21 – 23), so silnou prediktívnou hodnotou pulzového tlaku (systolický mínus diastolický TK) (24 – 27). Prediktívna hodnota pulzového tlaku môže kolísť s klinickou charakteristikou pacientov. V najrozsiahlejšej metaanalýze k dnešnému dňu dostupných observačných údajov (61 štúdií s takmer 1 miliónom probandov bez zrejmej KV ochorenia, z toho je asi 70 % z Európy) (11) boli tak systolický, ako aj diastolický TK nezávisle a podobne prediktívne pre CMP a mortalitu z koronárnych príčin a príspevok pulzového tlaku bol malý, osobitne u pacientov mladších ako 55 rokov. Na druhej strane u hypertonikov v strednom veku (24 – 25) a v starobe (26, 27) s KV RF alebo s pridruženými klinickými stavmi sa pulzový tlak ukázal ako silný prediktor KV príhody (24 – 27).

Treba si uvedomiť, že pulzový tlak je odvodené meranie, pri ktorom sa kombinuje nepresnosť pri pôvodných meraniach. Navyše neexistujú žiadne praktické jednoznačné hodnoty, ktoré odlišujú normálny a abnormálny pulzový tlak pre určitý vek, hoci sa navrhovali hodnoty 50 alebo 55 mmHg (28). Ako sa diskutuje v stati 3.1.7, centrálny pulzový tlak, pri ktorom sa berie do úvahy „amplifikačný fenomén“ medzi periférnymi artériami a aortou, je presnejším hodnotením a môže zlepšiť tieto limitácie.

V praxi by sa klasifikácia hypertenzie a zhodnotenie rizika (pozri 2.2 a 2.3) mali zakladať na systolickom a diastolickom TK, čo by definitívne malo byť predmetom rozhodovaní týkajúcich sa prahovej hodnoty TK a cieľa liečby, čo boli kritériá v randomizovaných kontrolovaných štúdiách s izolovanou systolickou a systolicko-diastolickou hypertenziou. Pulzový tlak možno použiť pri identifikovaní starých pacientov so systolickou hypertenziou, ktorí majú osobitne vysoké riziko. U týchto pacientov je vysoký pulzový tlak ukazovateľom zvýšenej tuhosti veľkých artérií, a tým aj pokročilého orgánového poškodenia (28) (pozri stať 3.6).

2.2 Klasifikácia hypertenzie

TK má unimodálnu distribúciu v populácii (29), ako aj kontinuálny vzťah s KV rizikom pri hodnotách systolického TK pod 115 – 110 mmHg a diastolického TK pod 75 – 70 mmHg (7 – 11). Táto skutočnosť robí slovo hypertenzia vedecky otáznou a jej klasifikáciu založenú na medzných hodnotách za arbitrárnu. Avšak zmeny široko známej a akceptovanej terminológie môžu mať za následok zmätky, kým užívanie medzných hodnôt zjednodušuje v dennej praxi diagnostické a liečebné prístupy. Preto sa klasifikácia hypertenzie používaná v Odporúčaniach ESH/ESC z roku 2003 ponechala (**tabuľka 1**) s týmito výhradami:

Tabuľka 1 Definícia a klasifikácia hodnôt krvného tlaku (mmHg)

Kategória	Systolický		Diastolický
Optimálny	< 120	a	< 80
Normálny	120 – 129	a/alebo	80 – 84
Vysoký normálny	130 – 139	a/alebo	85 – 89
Hypertenzia – stupeň 1	140 – 159	a/alebo	90 – 99
Hypertenzia – stupeň 2	160 – 179	a/alebo	100 – 109
Hypertenzia – stupeň 3	≥ 180	a/alebo	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenzia	≥ 140	a	< 90

Ak je hodnota diastolického krvného tlaku < 90 mmHg, izolovaná systolická hypertenzia sa má odstupňovať (stupne 1, 2 a 3) podľa hodnôt systolického krvného tlaku v daných rozmedziach. Stupne 1, 2 a 3 korešpondujú s klasifikáciou miernej, stredne závažnej a závažnej hypertenzie. Tieto termíny sme teraz vynechali, aby sa predišlo chaosu pri kvantifikácii celkového kardiovaskulárneho rizika.

1. Ak pacientov systolický a diastolický TK spadá do rôznych kategórií, pre kvantifikáciu celkového KV rizika, rozhodovanie o medikamentóznej liečbe a odhade účinnosti liečby sa má použiť vyššia kategória.
2. Izolovaná systolická hypertenzia sa má odstupňovať (stupne 1, 2 a 3) podľa tých istých hodnôt systolického TK platných pre systolicko-diastolickú hypertenziu. Ako už bolo uvedené, spojitost s nízkym diastolickým TK (napríklad 60 – 70 mmHg) sa má považovať za pridané riziko.
3. Prahové hodnoty pre hypertenziu (a potrebu medikamentóznej liečby) treba považovať za flexibilné v závislosti od úrovne a profilu celkového KV rizika. Napríklad hodnota TK, ktorú možno považovať za neakceptovateľne vysokú a vyžadujúcu si liečbu pri stavoch s vysokým rizikom, môže byť ešte akceptovateľná u pacientov s nízkym KV rizikom. Podporujúci dôkaz pre toto vyhlásenie bude prezentovaný v kapitole o terapeutickom prístupe (kapitola 5).

Podľa odporúčaní JNC 7 (The USA Joint National Committee Guidelines) pre hypertenziu, ktoré boli publikované v roku 2003 (30), sú kategórie normálny a vysoký normálny TK zlúčené do jednej entity nazývanej „prehypertenzia“. Toto sa zakladalo na dôkazoch z Framinghamskej štúdie (31, 32), že u takýchto pacientov je vo všetkých vekových kategóriách väčšia šanca, že sa hypertenzia vyvinie, než u tých, ktorých hodnota TK je < 120/80 mmHg („normálny“ TK). Výbor ESH/ESC rozhodol nepoužívať túto terminológiu z týchto dôvodov: 1. Ešte vo Framinghamskej štúdií bolo riziko vývoja hypertenzie definitívne vyššie u pacientov s vysokým normálnym TK (130 – 139/85 – 89 mmHg) než u tých s normálnym TK (120 – 129/80 – 84 mmHg) (32, 33), a preto je málo odôvodnené zlúčiť tieto dve skupiny spolu. 2. Pri hrozivom znení slova hypertenzia môže u mnohých laikov pri slove „prehypertenzia“ vzniknúť úzkosť a požiadavka na lekárske návštevy a laboratórne vyšetrenia, ktoré nie sú nevyhnutné (34). 3. Čo je veľmi dôležité, zmeny životného štýlu odporúčané JNC 7 z roku 2003 pre všetkých prehypertonikov môžu byť cennou populačnou stratégiou (30). V praxi je táto kategória vysoko diferencovaná s extrémami pozostávajúcimi tak z osôb bez potreby akejkoľvek intervencie (napríklad starí pacienti s TK 120/80 mmHg), ako aj z pacientov s veľmi vysokým alebo vysokým rizikovým profilom (napríklad po CMP alebo s diabetom), ktorí si vyžadujú medikamentóznú liečbu.

Záver: Mohlo by byť vhodné používať klasifikáciu TK bez termínu „hypertenzia“, hoci sa z praktických dôvodov v **tabuľke 1** tento termín ponechal s výhradou, že reálny prah pre hypertenziu sa

Krvný tlak (mmHg)					
Iné rizikové faktory, OP alebo ochorenie	Normálny STK 120 – 129 alebo DTK 80 – 84	Vyšší normálny STK 130 – 139 alebo DTK 85 – 89	1. stupeň hypertenzie STK 140 – 159 alebo DTK 90 – 99	2. stupeň hypertenzie STK 160 – 179 alebo DTK 100 – 109	3. stupeň hypertenzie STK 180 alebo DTK ≥ 110
Žiadne iné rizikové faktory	Priemerné riziko	Priemerné riziko	Malé pridané riziko	Stredné pridané riziko	Vysoké pridané riziko
1 – 2 rizikové faktory	Malé pridané riziko	Malé pridané riziko	Stredné pridané riziko	Stredné pridané riziko	Veľmi vysoké pridané riziko
3 a viac rizikových faktorov, MS, OP alebo diabetes	Stredné pridané riziko	Vysoké pridané riziko	Vysoké pridané riziko	Vysoké pridané riziko	Veľmi vysoké pridané riziko
Potvrdené KV alebo renálne ochorenie	Veľmi vysoké pridané riziko	Veľmi vysoké pridané riziko	Veľmi vysoké pridané riziko	Veľmi vysoké pridané riziko	Veľmi vysoké pridané riziko

Obrázok 1 Stratifikácia kardiovaskulárneho rizika do štyroch kategórií STK – systolický krvný tlak, DTK – diastolický krvný tlak, KV – kardiovaskulárny. Nízke, stredne, vysoké a veľmi vysoké riziko zodpovedá 10-ročnému riziku kardiovaskulárnej fatálnej alebo nefatálnej príhody. Termín „pridané“ (prípočítateľné) znamená, že vo všetkých kategóriách je riziko väčšie než priemer. OP – subklinické orgánové poškodenie, MS – metabolický syndróm. Prerušovaná čiara ukazuje, ako môže byť definícia hypertenzie rôzna v závislosti od hladiny celkového kardiovaskulárneho rizika.

musí zväziť flexibilitu, či už bude vyšší alebo nižší, individuálne pre každého (pacienta) v závislosti od celkového KV rizika, ako je to ďalej uvedené v ští 2.3 a na obrázku 1.

2.3 Celkové kardiovaskulárne riziko (Panel 1)

2.3.1 Koncept

Dlhý čas boli odporúčania pre hypertenziu zacielené na hodnoty TK, ktoré ako jediné alebo hlavné premenné determinovali potrebu a typ liečby. Hoci sa tento postup zachoval v odporúčaní JNC 7 v roku 2003 (30), odporúčania ESH/ESC z roku 2003 zdôrazňovali (3), že diagnóza a manažment hypertenzie by sa mali spájať s kvantifikáciou celkového (alebo globálneho) KV rizika. Tento koncept sa zakladá na skutočnosti, že iba malá časť hypertonikov má zvýšený samotný TK, značná väčšina hypertonikov má ďalšie RF (35, 39) so vzťahom k závažnosti zvýšenia TK a k zmenám glukózového a lipidového metabolizmu (40). Pri súčasnej prítomnosti sa TK a metabolické RF navzájom potencujú, čo vedie k celkovému KV riziku, ktoré je väčšie než súčet jeho jednotlivých zložiek (35, 41, 42).

Existuje dôkaz, že u vysoko rizikových osôb by sa mali brať a ciele antihypertenzívnej liečby, ako aj iné stratégie liečby odlišovať od tých používaných pre osoby s nižším rizikom (3). Pre maximalizáciu vzťahu náklady/účinnosť sa v manažmente hypertenzie má intenzita terapeutického prístupu stupňovať s celkovým KV rizikom (43, 44).

2.3.2 Zhodnotenie

V určitých podskupinách pacientov, ako sú: 1. pacienti s predchádzajúcou diagnózou KV ochorenia, 2. diabetom 2. typu, 3. 1. typom diabetu a 4. osoby so závažne zvýšeným jedným RF, je zhodnotenie celkového KV rizika jednoduché. Všetky tieto stavy nesú so sebou vysoké KV riziko, čo by malo viesť k opatreniam intenzívne znižujúcim KV riziko, ako to bude načrtnuté v nasledujúcich kapitolách. Veľa hypertonikov však nepatrí ani k jednej z uvedených kategórií a identifikácia tých s vysokým rizikom si vyžaduje použitie modelu na zhodnotenie celkového KV rizika, a tým bude možné podľa výsledku upraviť mieru terapeutického prístupu.

Na určenie celkového KV rizika, t. j. absolútnej možnosti vzniku KV príhody obvykle počas 10 rokov sa vyvinulo niekoľko počítačových metód. Niektoré z nich sú založené na údajoch z Fra-

Panel 1 Vyjadrenie stanoviska: Celkové kardiovaskulárne riziko

- U hypertonikov sú bežné dysmetabolické rizikové faktory a subklinické orgánové poškodenie
- Všetci pacienti sa majú klasifikovať nielen v spojitosti so stupňami hypertenzie, ale taktiež v rámci celkového kardiovaskulárneho rizika v dôsledku koexistencie rôznych rizikových faktorov, orgánového poškodenia a ochorenia
- Rozhodnutia týkajúce sa liečebných stratégií (začiatok medikamentózneho liečby, prahová i cieľová hodnota krvného tlaku pre liečbu, použitie kombinovanej liečby, potreba statínov a inej nie antihypertenzívnej liečby) všetky významne závisia od začiatkovej úrovne rizika
- Na zhodnotenie celkového kardiovaskulárneho rizika jestvuje niekoľko metód, všetky majú svoje výhody i obmedzenia. Kategorizácia celkového rizika ako nízke, stredné vysoké a veľmi vysoké pridané riziko je jednoduchá, a preto ju možno odporučiť. Termín „pridané (prípočítateľné) riziko“ znamená riziko, ktoré sa pridáva k priemernému riziku
- Celkové riziko sa obvykle vyjadruje ako absolútne riziko vzniku kardiovaskulárnej príhody počas 10 rokov. Keďže závisí od veku, u mladých pacientov môže byť absolútne celkové kardiovaskulárne riziko nízke aj v prítomnosti vysokého krvného tlaku s ďalšími rizikovými faktormi. V prípade nedostatočnej liečby môže vzniknúť čiastočne ireverzibilné vysoké riziko o niekoľko rokov neskôr. U mladších osôb možno liečbu lepšie usmerniť pomocou kvantifikácie relatívneho rizika, t. j. nárastu rizika vo vzťahu k priemernému riziku v populácii

minghamskej štúdie (45), ktoré možno aplikovať iba na niektoré európske populácie vzhľadom na závažné rozdiely v incidencii koronárnych príhod a náhlych cievnych príhod (12). Nedávno sa prezentoval európsky model založený na veľkej databáze v rámci projektu SCORE (46). Tabuľky SCORE sú k dispozícii pre európske krajiny tak s vysokým, ako aj nízkym rizikom. Odhadujú riziko úmrtia na KV (nie iba koronárne) ochorenie v období 10 rokov a dovoľujú porovnanie tabuliek pre jednotlivé krajiny za predpokladu, že je známa národná mortalitná štatistika a určenie prevalencie veľkých KV RF. Model SCORE sa takisto použil v „Heart-Score“, čo je oficiálny prostriedok Európskej kardiologickej spoločnosti pre implementáciu prevencie KV ochorení v klinickej praxi (dostupné na webovej stránke Európskej kardiologickej spoločnosti www.escardio.org).

Odporúčania ESH/ESC z roku 2003 (3) klasifikovali celkové KV riziko založené na schéme navrhutej v Odporúčaniach pre hypertenziu WHO/ISH z roku 1999 (2) s rozšírením na pacientov s „normálnym“ alebo „vysokým normálnym“ TK. Táto klasifikácia sa ponechala v súčasných Odporúčaniach (**obrázok 1**). Termíny „nízke“, „stredné“ a „veľmi vysoké“ riziko sa používajú pre určenie približného rizika KV morbidita a mortality v nasledovných 10 rokoch, čo je analogické k zvyšujúcej sa hodnote celkového KV rizika podľa Framinghamského modelu (45) alebo modelu SCORE (46). Termín „pridané“ sa používa na zvýraznenie, že vo všetkých kategóriách je relatívne riziko väčšie než priemerné riziko. Hoci použitie kategorickej klasifikácie poskytuje

údaje, ktoré sú v princípe menej presné, než tie z rovníc založených na kontinuálnych premenných, tento prístup má výhodu, že je jednoduchý. Odporúčania WHO/ISH z roku 2003 (47) ďalej zjednodušili postup zlúčením kategórií s vysokým a veľmi vysokým rizikom, ktoré sa pri rozhodovaní o liečbe považovali za podobné. Rozdiel medzi kategóriami s vysokým a veľmi vysokým rizikom sa v súčasných odporúčaniach dodržal na zabezpečenie osobitného miesta pre sekundárnu prevenciu, t. j. prevenciu pacientov so stanoveným KV ochorením. U týchto pacientov (s veľmi vysokým rizikom) v porovnaní s vysokorizikovou kategóriou, môže byť oveľa vyššie nielen celkové riziko, ale takisto môže byť nevyhnutná liečba viacerými liekmi, či už je TK v normálnom alebo až vysokom rozmedzí. Prerušovaná čiara na **obrázku 1** značí, ako stanovenie celkového KV rizika ovplyvňuje definíciu hypertenzie, ak sa správne posúdi hodnota TK, nad ktorú sa liečba považuje za viac prínosnú, než poškodzujúcu (48).

Tabuľka 2 ukazuje najbežnejšie klinické premenné, ktoré by sa mali použiť na stratifikáciu rizika.

Tie sú založené na rizikových faktoroch (demografia, antropometria, rodinná anamnéza predčasného KV ochorenia, TK, fajčenie, premenné týkajúce sa glukózy a lipidov), zisťovaní poškodenia cieľových orgánov a diagnóze diabetu, ako aj pridružených klinických stavov, ako to bolo už uvedené v Odporúčaniach z roku 2003 (3). Treba zdôrazniť tieto nové body:

1. Metabolický syndróm (MS) (49) sa uvádza preto, že predstavuje súbor RF, ktoré sa často spájajú s vysokým TK, čo značne

Tabuľka 2 Faktory ovplyvňujúce prognózu

Rizikové faktory	Subklinické orgánové poškodenie
Hodnoty systolického a diastolického TK	Elektrokardiografická HLK (Sokolow-Lyonov index > 38 mm; Cornellov index > 2 440 mm*ms) alebo:
Hodnoty pulzového tlaku (v starobe)	Echokardiografická HLK ^o (LVMI M ≥ 125 g/m ² , Ž ≥ 110 g/m ²)
Vek (M > 55 rokov, Ž > 65 rokov)	Zhrubnutie steny karotídy (IMT > 0,9 mm) alebo plaky
Fajčenie	Rýchlosť pulzovej vlny karotída-femorálna artéria > 12 m/s
Dyslipidémia	Index TK členok/rameno < 0,9
– celkový cholesterol > 5 mmol/l (190 mg/dl) alebo:	Mierne zvýšenie plazmatického kreatinínu:
– LDL-CH > 3 mmol/l (115 mg/dl) alebo:	M: 115 – 133 μmol/l (1,3 – 1,5 mg/dl);
– HDL-CH M < 1,0 mmol/l (40 mg/dl), Ž < 1,2 mmol/l (46 mg/dl) alebo	Ž: 107 – 124 μmol/l (1,2 – 1,4 mg/dl)
– TG > 1,7 mmol/l (150 mg/dl)	
Plazmatická glykémia nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l (102 – 125 mg/dl)	Nízka glomerulová filtrácia† (< 60 ml/min/1,73m ²) alebo klírens kreatinínu ◊ (< 60 ml/min)
Abnormálny glukózový tolerančný test	Mikroalbuminúria 30 – 300 mg/24 hodín alebo pomer albumín/kreatinín: ≥ 22 (M); alebo ≥ 31 (Ž) mg/g kreatinínu
Abdominálna obezita (obvod pása > 102 cm – M a > 88 cm – Ž)	
Rodinná anamnéza predčasného KV ochorenia (M < 55 rokov Ž < 65 rokov)	
Diabetes mellitus	Stanovené KV alebo renálne ochorenie
Plazmatická glykémia nalačno ≥ 7,0 mmol/l (126 mg/dl) pri opakovaných meraniach	Cerebrovaskulárne ochorenie: ischemická cievna mozgová príhoda; cerebrálna hemorágia; tranzitórny ischemický atak
Plazmatická glykémia po jedle > 11 mmol/l (198 mg/dl)	Kardiálne ochorenie: infarkt myokardu; angína pectoris; koronárna revaskularizácia; srdcové zlyhávanie
	Renálne ochorenie: diabetická nefropatia; renálne poškodenie (sérový kreatinín M > 133, Ž > 124 μmol/l); proteinúria (> 300 mg/24 hodín)
	Ochorenie periférnych artérií
	Pokročilá retinopatia: hemorágie alebo exsudáty, edémy papily

Poznámka: zoskupenie 3 z 5 rizikových faktorov (abdominálna obezita, porušená plazmatická glykémia nalačno, TK > 130/85, nízky HDL cholesterol a vysoká hladina TG (ako je definované vyššie)) poukazuje na prítomnosť metabolického syndrómu

TK – tlak krvi, HLK – hypertrofia ľavej komory, LVMI – index masy ľavej komory, M – muži, Ž – ženy, CH – cholesterol, TG – triacylglyceroly, KV – kardiovaskulárny, ◊ – Cockcroftov-Gaultov vzorec, † – vzorec MDRD, IMT – hrúbka intíma/media, ^omaximálne riziko pre koncentrickú HLK: zvýšený LVMI s pomerom hrúbka steny/polomer dutiny > 0,42

zvyšuje KV riziko. Implikácia, že predstavuje patogenetickú entitu sa nezrealizovala.

2. Väčší dôraz sa položil na zistenie poškodenia cieľových orgánov, pretože subklinické zmeny v rôznych orgánoch spojené s hypertenziou poukazujú na progresiu KV ochorenia (50), čo značne zvyšuje riziko spôsobené jednoduchou prítomnosťou samých RF. Stať 3.6 sa venuje zisťovaniu subklinického orgánového poškodenia, kde sa diskutuje o dôkaze prirátateľného rizika každej subklinickej zmeny a sú uvedené medzné hodnoty.
3. Zoznam markerov poškodenia obličiek sa doplnil o stanovenie klírensu kreatinínu pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca (51) alebo miery glomerulovej filtrácie pomocou vzorca MDRD (52), pretože existuje dôkaz, že tieto hodnoty sú presnejším indexom KV rizika, ktoré sprevádza renálnu dysfunkciu.
4. Mikroalbuminúria sa považuje za hlavnú súčasť pri hodnotení orgánového poškodenia, pretože jej detekcia je ľahká a relatívne lacná.
5. Zistilo sa, že koncentrická hypertrofia ľavej komory (LK) je parameter, ktorý výraznejšie zvyšuje KV riziko.
6. Vždy, ak je to možné, sa odporúča zisťovať orgánové poškodenie v rozličných tkanivách (napríklad srdce, krvné cievy, obličky, mozog), pretože multiorgánové poškodenie sa spája s horšou prognózou (53).
7. Do zoznamu faktorov ovplyvňujúcich prognózu sa pridala ešte zvýšená rýchlosť pulzovej vlny ako skorý ukazovateľ ztuhnutia steny veľkých artérií (54, 55), hoci v klinickej praxi dostupnosť tohto vyšetrenia je obmedzená.
8. Nízky pomer tlaku krvi členok/rameno (< 0,9) je v zozname ako relatívne ľahko získateľný marker aterosklerotickej choroby a zvýšeného celkového KV rizika (56).
9. Zhodnotenie orgánového poškodenia sa neodporúča len pred liečbou (s cieľom stratifikovať riziko), ale aj počas liečby, kvôli dôkazu regresie hypertrofie LK a zníženia proteinúrie, ktoré znamenajú liečbou navodenú KV ochranu (57 – 61).
10. Existujú dôvody zaradiť zvýšenú pulzovú frekvenciu medzi RF, pretože pribúdajú dôkazy, že zvýšená pulzová frekvencia súvisí s rizikom KV morbidít a mortalít, tak ako aj s celkovou mortalitou (62 – 65). Existuje takisto dôkaz, že zvýšená pulzová frekvencia zvyšuje riziko novovzniknutej hypertenzie (66, 67) a často sa spája s metabolickými poruchami a s MS (67 – 69). Pri širokom prijateľnom rozmedzí pokojovej pulzovej frekvencie (60 – 90 pulzov/min) nemožno stanoviť žiadnu medznú pulzovú frekvenciu, ktorá by ihneď zvýšila presnosť stratifikácie celkového KV rizika.
11. Hlavné diagnostické prvky klasifikácie zaklasifikovania osôb do kategórií s vysokým a veľmi vysokým rizikom sú uvedené v **tabuľke 3**. Treba poznamenať, že mnohopočetné RF, diabetes alebo orgánové poškodenie, konštantne zaraďujú pacienta s hypertenziou, aj keď má vysoký normálny TK, do kategórie s vysokým rizikom.

2.3.3 Limitácie

Všetky súčasne dostupné modely hodnotenia KV rizika majú obmedzenia, ktoré treba ohodnotiť. Modely celkového KV rizika neberú do úvahy trvanie pôsobenia RF alebo ochorenia a ich kvantifikácia je obvykle založená iba na niektorých rizikových faktoroch pri venovaní malej pozornosti iným premenným spojeným s KV následkami (napríklad fyzická aktivita a stres) (70). Navyše signifikantnosť poškodenia cieľových orgánov pri kalkulácii celkového rizika závisí od toho, ako starostlivo je toto poškodenie zhodnotené na základe dostupných možností. Existuje ešte niekoľko doplnkových markerov poškodenia cieľových orgánov, ktoré **tabuľka 2** neuvádza pre sťažené meranie, menej stanovenú prognostickú dôležitosť

Tabuľka 3 Osoby s vysokým/veľmi vysokým rizikom

- Systolický TK ≥ 180 mmHg a/alebo diastolický TK ≥ 110 mmHg
- Systolický TK > 160 mmHg s nízkym diastolickým TK (< 70 mmHg)
- Diabetes mellitus
- Metabolický syndróm
- \geq Tri kardiovaskulárne rizikové faktory
- Jeden alebo viac nasledovných subklinických poškodení orgánov:
 - elektrokardiografická (najmä preťaženie – strain) alebo echokardiografická (najmä koncentrická) hypertrofia ľavej komory
 - Ultrazvukový dôkaz zhrubnutia steny karotickej artérie alebo plaku
 - Zvýšená tuhosť artériovej steny
 - Stredne závažné zvýšenie sérového kreatinínu
 - Znížená glomerulová filtrácia alebo klírens kreatinínu
 - Mikroalbuminúria alebo proteinúria
- Stanovené kardiovaskulárne alebo renálne ochorenie

TK – tlak krvi

Tabuľka 4 Dostupnosť, prognostická hodnota a finančné náklady na niektoré markery (ukazovatele) orgánového poškodenia (skórované 0 až +++)

Markery	Kardiovaskulárna prediktívna hodnota	Dostupnosť	Náklady
Elektrokardiografia	++	++++	+
Echokardiografia	+++	+++	++
Hrúbka intima-media artéria carotis	+++	+++	++
Tuhosť artérie (rýchlosť pulzovej vlny)	+++	+	++
Index členok/rameno	++	++	+
Obsah kalcia v koronárnej artérii	+	+	++++
Zloženie tkaniva srdce/cievy	?	+	++
Markery kolagénu v cirkulácii	?	+	++
Endotelová dysfunkcia	++	+	+++
Cerebrálne lakunárne lézie/lézie bielej hmoty	?	++	++++
Stanovená glomerulová filtrácia alebo klírens kreatinínu	+++	++++	+
Mikroalbuminúria	+++	++++	+

ť alebo praktické problémy (nízka dostupnosť, vysoká závislosť od zručnosti špecialistu, nedostatočná štandardizácia, časové požiadavky, invazívnosť, náklady atď). Tieto ukazovatele, ktoré sú teraz objektom rozsiahleho výskumu, sa môžu v blízkej budúcnosti stať užitočnými, a diskutuje sa o nich v stati 3.6 a sú v **tabuľke 4** so zhodnotením ich klinickej hodnoty a limitácií. Treba spomenúť i koncepčné obmedzenia. Nemalo by sa nikdy zabúdať, že opodstatnenie stanovenia celkového KV rizika tkvie v najlepšom použití limitovaných prostriedkov na prevenciu KV ochorení, to znamená, že treba odstupňovať preventívne opatrenia v ich vzťahu k zvýšenému riziku. Stratifikáciu absolútneho rizika často používajú súkromní i verejní poskytovatelia zdravotnej starostlivosti na stanovenie hranice, kedy sa liečba neindikuje. Hranica 20 % rizika KV ochorenia v priebehu 10 rokov je arbitrárna a zjednodušená a nemožno ju použiť ako medznú hodnotu, ktorá vedie k intenzívnym intervenciám nad touto hranicou a k žiadnym opatreniam pod touto hranicou. Mali by sme brať na vedomie silný vplyv veku na celkové KV riziko. Je tak silný, že mladší dospelí (najmä ženy)

nepravdepodobne dosiahnu vysokú úroveň rizika, aj keď majú viac než jeden veľký rizikový faktor a zreteľný nárast relatívneho rizika (t. j. existujúceho rizika v porovnaní s ich rovesníkmi). Naproti tomu, väčšina starších mužov (napríklad > 70 rokov) často dosiahne vysoké celkové riziko, kým majú veľmi malé zvýšené riziko v porovnaní s ich rovesníkmi. Má to za následok, že väčšina finančných prostriedkov sa pridružuje pre staršie osoby, ktorých potenciálna dĺžka života je napriek intervencii relatívne krátka. Malá pozornosť sa venuje mladým osobám vo vysokom relatívnom riziku napriek skutočnosti, že bez intervencie ich dlhodobá expozícia k zvyšujúcemu sa riziku môže viesť k vysokej až ireverzibilnej rizikovej situácii v strednom veku s možným skrátením ich očakávanej dĺžky života. Ako už bolo navrhnuté v Odporúčaniach ESH/ESC z roku 2003 (3), týmto chybám sa možno vyhnúť použitím relatívneho rizika ako návodu k potrebe a intenzite terapeutických intervencií u mladých osôb. To je možné s pomocou „Heart Score“ (www.escardio.org) s aktualizáciou v odporúčaniach pre prevenciu KV ochorení v klinickej praxi, vydaných Štvrtou spoločnou Európskou pracovnou skupinou The Fourth Joint European Task Force. Eur J Cardiovasc Prevent Rehab 2007;14(Suppl. 2):S1–S113 (71). Dôležité je pripomenúť, že u mladých osôb, ktoré majú nízke absolútne riziko iba pre ich vek, ale ktoré majú významné RF, sú nevyhnutné nefarmakologické a v prípade potreby i farmakologické intervencie, aby sa zlepšil ich rizikový profil a predišlo sa neskoršiemu vývoju stavu s vysokým rizikom. Ak nie sú títo jedinci liečení, môžu byť postihnutí skôr, než naznačujú rizikové schémy, pretože RF sa zvýrazňujú v súvislosti so starnutím a zvýšenie TK sa počas života často spája s vývojom orgánového poškodenia.

3. Diagnostické zhodnotenie

Cieľ diagnostických postupov: 1. Stanovenie hodnôt TK. 2. Identifikácia sekundárnych príčin hypertenzie. 3. Zhodnotenie celkového KV rizika pátraním po iných RF, poškodení cieľových orgánov a konkomitantných ochoreniach alebo pridružených klinických stavoch.

Diagnostické postupy zahŕňajú:

- opakované merania TK
- osobnú anamnézu
- fyzikálne vyšetrenie
- laboratórne a inštrumentálne vyšetrenia. Niektoré z nich by mali byť súčasťou rutinného prístupu u chorých osôb s vysokým TK; niektoré sa odporúčajú a môžu sa použiť vo vyvinutých európskych zdravotníckych systémoch; niektoré sú indikované iba po základnom vyšetrení alebo podľa klinického stavu pacienta.

3.1 Meranie tlaku krvi

TK je charakterizovaný značnými spontánnymi odchýlkami tak počas dňa, ako aj medzi dňami, mesiacmi a ročnými obdobiami (72 – 74). Preto by sa mala diagnóza hypertenzie zakladať na viacerých meraniach TK pri rôznych príležitostiach v rôznych časových obdobiach. Ak je TK iba mierne zvýšený, sú nevyhnutné v období niekoľkých mesiacov opakované merania, aby sa u pacienta podľa možnosti zistil „obvyklý“ TK. Na druhej strane, ak má pacient vyšší TK, dôkaz orgánového poškodenia pri hypertenzii alebo vysoký, či veľmi vysoký KV rizikový profil, treba zrealizovať opakované merania v kratšom období (týždeň alebo dni). Všeobecne, diagnóza hypertenzie by sa mala zakladať na najmenej dvoch meraniach TK počas jednej návštevy pri najmenej dvoch až troch návštevách, hoci v osobitne závažných prípadoch možno diagnózu stanoviť pri meraniach počas jednej návštevy. TK môže merať lekár alebo sestra v ordinácii, či v nemocnici, pacient sám seba alebo jeho príbuzný

Panel 2 Meranie krvného tlaku

- Pred meraním krvného tlaku umožniť pacientom, aby sedeli niekoľko minút v tichej miestnosti
- Merať krvný tlak dvakrát s časovým intervalom 1 – 2 minút a doplnkové merania, ak sú prvé dve úplne rozdielne
- Používať štandardnú manžetu (12 – 13 cm dlhá a 35 cm široká), ale mať aj väčšiu či menšiu na hrubšie a chudšie ramená. U detí použiť menšiu manžetu
- Dbáť na to, aby manžeta bola umiestnená v úrovni srdca, nech je pacient v akejkoľvek polohe
- Pri identifikácii systolického a diastolického krvného tlaku sa riadiť I. a V. fázou (vymiznutie) Korotkovových oziev
- Pri prvej návšteve zmerať krvný tlak na oboch ramenách, aby sa zistil prípadný rozdiel pri periférnom postihnutí ciev. V takomto prípade treba za referenčnú hodnotu považovať vyššiu nameranú hodnotu
- Zmerať krvný tlak postojacky, v 1. a 5. minúte od postavenia sa, a to u starších osôb, diabetikov a ostatných stavoch, kedy možno očakávať posturálnu hypotenziu
- Pri druhom meraní zmerať posediačky pulzovú frekvenciu (najmenej počas 30 sekúnd)

doma, alebo počas 24 hodín automaticky. Na základe špecifických odporúčaní Európskej hypertenziologickej spoločnosti (75) možno tieto postupy zhrnúť takto:

3.1.1 Tlak krvi v ordinácii alebo v nemocnici

TK možno merať ortuovým sfýgmomanometrom, ktorého rozličné súčasti (gumové trubky, záklopký, kvalita ortuti atď.) je nevyhnutné udržiavať v prevádzkyschopnom stave. Iné, neinvasívne prístroje (auskultačné či oscilometrické poloautomatické prístroje), možno takisto použiť a stanú sa dôležitejšími vzhľadom na zákaz lekárskeho používania ortuti. Tieto prístroje by sa mali schvaľovať podľa štandardizovaných protokolov (76) a webová stránka www.dableducational.org, a ich presnosť by sa mali pravidelne kontrolovať porovnaním s hodnotami nameranými ortuovým sfýgmomanometrom. Inštrukcie pre správne merania TK v ambulancii sú zhrnuté v **paneli 2**.

3.1.2 Ambulantné monitorovanie tlaku krvi (Panel 3)

Pre automatické meranie TK je dostupných niekoľko prístrojov (najmä oscilometrických), ktoré umožňujú viesť takmer normálny život. Poskytujú informáciu o 24-hodinovom priemernom TK, ako aj o priemerných hodnotách počas dňa, noci alebo ráno. Tieto informácie sa nemajú pokladať za náhradu informácie odvodenej z konvenčných meraní TK. Možno ich však považovať za dôležitú doplnkovú klinickú hodnotu, pretože prierezové a longitudinálne štúdie ukázali, že TK v ordinácii má limitovaný vzťah ku 24-hodinovému TK a k TK v priebehu dňa (77 – 79). Tieto štúdie takisto ukázali, že ambulantné meranie TK 1. Presnejšie koreluje s orgánovým poškodením v súvislosti s hypertenziou a jej zmenami pri liečbe, než TK v ordinácii (80 – 85). 2. Má tesnejší vzťah ku KV príhodám než TK počas hospitalizácie rovnako v populácii liečených i neliečených hypertenzíkov, má tiež i väčšiu predikciu KV rizika ako TK nameraný v ordinácii (86 – 96). 3. V porovnaní s TK meraným počas hospitalizácie presnejšie určí rozsah zníženia TK pri liečbe, pretože má lepšiu reprodukovateľnosť v čase (97, 98), keďže sa odbúra nezanedbateľný fenomén

„bieleho pláštá“ (99) a placebo (100, 101). Aj keď niektoré uvedené výhody možno dosiahnuť zvýšením počtu meraní TK v ordinácii (82, 98), môže byť 24-hodinové ambulantné monitorovanie TK užitočné aj pri stanovovaní diagnózy a v rôznych časových intervaloch v priebehu liečby. Ambulantné 24-hodinové monitorovanie by sa malo využiť na získanie informácií tak o dennom i nočnom TK, rozdieloch TK cez deň a v noci, o rannom zvýšení TK a kolísaní TK. Denné a nočné hodnoty TK a zmeny TK navodené liečbou sú vo vzájomnom vzťahu (78, 79), ale nočný TK má vyššiu prognostickú cenu ako denný TK (87, 89 – 92, 94). Známe je, že pacienti bez nočného poklesu TK (non-dipper) (102) majú vyššiu prevalenciu orgánového poškodenia a menej priaznivú prognózu, hoci v niektorých štúdiách sa prognostická hodnota tohto fenoménu pri multivariačnej analýze 24-hodinového priemerného TK stratila (87, 88, 90, 92, 93, 103 – 106). Existuje taktiež dôkaz, že kardiálne a cerebrovaskulárne príhody majú najvyššiu prevalenciu ráno (107 – 110) možno v spojitosti s prúdiacim zvýšením TK po prebudení (72, 111 – 113), ako aj so zvýšenou agregabilitou trombocytov a zníženou fibrinolytickou aktivitou a aktiváciou sympatika (114 – 118). Zhoršenie orgánového poškodenia a incidencia príhod mali takisto spojitost s variabilitou TK, kvantifikovanou štandardnou odchýlkou priemerných hodnôt (119 – 121). Hoci v týchto štúdiách sa úloha skresľujúcich faktorov vždy nevyhľadila, v dlhodobej observačnej štúdii (122) sa nedávno potvrdila nezávislá úloha variability TK.

Pri meraní (monitorovaní) 24-hodinového TK (75) treba venovať pozornosť nasledovnému:

- Používať iba prístroje schválené medzinárodnými štandardizovanými protokolmi
- Používať manžety primeranej veľkosti a porovnať vstupné hodnoty s hodnotami nameranými ortuťovým tlakomerom s cieľom zistiť, že rozdiely nie sú väčšie než ± 5 mmHg
- Nastaviť automatické merania v najviac 30-minútových intervaloch, aby sa dosiahol adekvátny počet hodnôt, počas čoho najväčšieho počtu hodín, keby sa niektoré merania nemohli kvôli artefaktom analyzovať
- Automatické vypúšťanie manžety by nemalo byť rýchlejšie než 2 mmHg/s
- Poučiť pacienta, že má vykonávať bežné činnosti, že sa má vyhýbať extrémnej fyzickej námahe a aby v čase nafukovania manžety držal ruku napriamene a nehybne
- Požiadat pacienta, aby si viedol denník a evidoval neobvyklé príhody a zároveň poskytol informácie o trvaní a kvalite nočného spánku
- Zrealizovať ďalšie ambulantné monitorovanie TK, ak prvé vyšetrenie prinieslo menej než 70 % očakávaného počtu validných hodnôt kvôli častým artefaktom. Zaisťiť, aby podiel validných meraní bol rovnaký počas dňa i noci
- Nezabúdať na to, že pri ambulantnom monitorovaní TK sú hodnoty o niekoľko mmHg nižšie, než tie namerané v ordinácii (123 – 125). Ako je uvedené v **tabulke 5**, štúdie s rôznymi populáciami ukazujú, že hodnoty TK v ordinácii 140/90 mmHg sa zhodujú s priemernými hodnotami TK pri 24-hodinovom monitorovaní 125 – 130/80 mmHg; s priemernými dennými hodnotami TK 130 – 135/85 mmHg a zhodujú sa s priemernými nočnými hodnotami TK 120/70 mmHg. Tieto hodnoty možno považovať za približné prahové hodnoty na diagnostikovanie hypertenzie pri ambulantnom 24-hodinovom monitorovaní TK.
- Klinické posúdenie sa má zakladať najmä na priemernom 24-hodinovom tlaku a priemerných denných a/alebo nočných hodnotách TK. Klinicky sľubné sú i ďalšie informácie odvodené

z ambulantného monitorovania TK (napríklad ranné zvýšenie TK a štandardné odchýlky), hoci sú ešte predmetom výskumu.

3.1.3 Tlak krvi v domácom prostredí (Panel 3)

Domáce meranie TK samým pacientom (self-measurement) nemôže poskytnúť tak rozsiahlu informáciu o hodnotách TK počas 24 hodín, ako ambulantné monitorovanie TK. Domáce meranie však poskytuje hodnoty TK merané v rôznych dňoch pri bežnom dennom živote. Pri spriemerovaní týchto meraní z rôznych dní sa získava informácia podobná ambulantnému monitorovaniu, lebo sa odstráni fenomén „bieleho pláštá“, hodnoty sú lepšie reprodukovateľné a v porovnaní s TK meraným v ambulancii spoľahlivejšie poukazujú na prítomnosť a progresiu orgánového poškodenia, ako aj rizika KV príhod (81, 89, 90, 92, 126, 127). Preto sa odporúča aj domáce meranie TK počas primerane dlhých období, tak pred i počas liečby, lebo ide o lacný postup, ktorým možno zlepšiť pacientovu spoluprácu pri liečbe (128).

Pri odporúčaní merania TK v domácom prostredí treba (75):

- Používať len schválené prístroje. V súčasnosti len málo z dostupných zápästných tlakomerov bolo schválených (76), ak by sa nejaký z nich použil, treba pacientovi odporúčať udržiavať rameno počas merania v úrovni srdca
- Uprednostňovať radšej poloautomatické ako ortuťové tlakomery, aby sa predišlo ťažkostiam pri inštruovaní pacienta a chybám pri zhoršenom sluchu starších osôb
- Inštruovať pacienta, aby pri meraní TK sedel a TK si meral po niekoľkokomínútovom pokoji, najmä ráno a večer a informovať pacienta, že hodnoty TK môžu byť medzi meraniami pre jeho spontánnu variabilitu rôzne
- Vyhnúť sa nadmernému počtu meraní a zabezpečiť, aby tieto merania zahŕňali obdobie pred užitím lieku, aby sa získala informácia o trvaní účinku liečby
- Pri ambulantnom monitorovaní TK treba pamätať, že normálne hodnoty sú doma nižšie, než v ambulancii. Hodnoty 130 – 135/85 mmHg sú hodnoty, ktoré približne korešpondujú s hodnotou 140/90 mmHg, ktorá sa namerá v ambulancii, či v nemocnici (**tabulka 5**).
- Dať pacientovi jasné inštrukcie o potrebe poskytnúť lekárovi vlastnú dokumentáciu nameraných hodnôt a vyhnúť sa samo-meraniu liečby.

3.1.4 Izolovaná hypertenzia v ordinácii alebo hypertenzia bieleho pláštá

U niektorých pacientov je TK v ordinácii stále zvýšený, kým denný alebo 24-hodinový TK, alebo TK meraný doma, sú v medziach normy. Tento stav je všeobecne známy ako „*hypertenzia bieleho pláštá*“ (129), aj keď sa má uprednostniť viac opisnejší a menej mechanistický termín „*izolovaná hypertenzia v ordinácii alebo v nemocnici*“, pretože rozdiely pri TK v ordinácii nekorelujú so zvýšením TK v ordinácii vyprovokované lekárom, či sestrou (130), čo je ten pravý

Tabulka 5 Prahové hodnoty krvného tlaku (mmHg) pre definíciu hypertenzie pri rôznych typoch meraní

	Systolický krvný tlak	Diastolický krvný tlak
Ordinácia alebo nemocnica	140	90
24-hodinové monitorovanie	125 – 130	80
Deň	130 – 135	85
Noc	120	70
Domáce prostredie	130 – 135	85

Panel 3 Vyjadrenie stanoviska: Ambulantné 24-hodinové monitorovanie krvného tlaku a meranie krvného tlaku v domácich podmienkach

Ambulantné monitorovanie krvného tlaku

- Hoci hodnoty krvného tlaku namerané v ordinácii lekára by sa mali považovať za referenčné, ambulantné monitorovanie krvného tlaku môže zlepšiť predikciu kardiovaskulárneho rizika u neliečených a liečených pacientov
- Normálne hodnoty krvného tlaku v ordinácii a pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku sú rôzne (tabuľka 5)
- Ambulantné monitorovanie krvného tlaku počas 24 hodín treba zväžiť najmä, ak:
 - sa zistí značná variabilita krvného tlaku nameraného počas jednej či viacerých návštev
 - ak sa nameria v ordinácii vysoký krvný tlak u osôb s nízkym celkovým kardiovaskulárnym rizikom
 - je zrejмый rozdiel medzi hodnotami krvného tlaku nameranými v ordinácii a v domácom prostredí
 - je suspektná rezistencia na farmakologickú liečbu
 - sú suspektné epizódy hypotenzie, najmä u starých pacientov a diabetikov
 - sa zistí u tehotných žien v ordinácii zvýšený krvný tlak a je podozrenie na preeklampsiu

Meranie krvného tlaku v domácich podmienkach

- Samomeranie krvného tlaku v domácom prostredí má klinickú hodnotu a teraz sa preukázala jeho prognostická významnosť. Tieto merania treba odporúčať, aby:
 - poskytl viac informácií o znížení krvného tlaku pri liečbe, a tak aj o terapeutickom pokrytí časového intervalu medzi dvoma dávkami
 - sa zlepšila pacientova spolupráca pri liečbe
 - sa odstránili pochybnosti o technickej spoľahlivosti/vplyve prostredia pri ambulantnom 24-hodinovom monitorovaní krvného tlaku
- Od individuálneho merania krvného tlaku v domácom prostredí by sa malo odstúpiť, ak:
 - vyvoláva u pacienta úzkosť
 - podnieti modifikáciu liečby samým pacientom
- Normálne hodnoty krvného tlaku v ordinácii lekára v domácom prostredí sú rozdielne (tabuľka 5)

„efekt bieleho pláštá“ (131, 132). Bez zreteľa na terminológiu existuje dôkaz, že izolovaná hypertenzia v ordinácii môže byť prítomná až u 15 % celkovej populácie a že môže byť prítomná u veľkej časti osôb (jedna tretina alebo viac) s diagnostikovanou hypertenziou (106, 133, 134). Existuje dôkaz, že u osôb s izolovanou hypertenziou v ordinácii je KV riziko menšie než u osôb, ktoré okrem zvýšeného TK v ordinácii majú zvýšený TK aj pri ambulantnom monitorovaní (90, 92, 106, 133 – 138). Hoci niekoľko štúdií dospelo k záveru, že izolovaná hypertenzia sa spája s vyššou prevalenciou orgánového poškodenia a metabolickými abnormalitami než u normotonikov, čo naznačuje, že nemusí ísť o klinicky nezávažný fenomén (133). Dôkaz o jeho nežiaducej prognostickej relevancii je menej preukazný vo výsledkoch štúdií s údajmi upravenými k veku a pohlaviu (92, 106, 133, 138), ale existuje jedna správa o spojitosti izolovanej hypertenzie s výskytom KV príhod, ako medzistupňom medzi oso-

bami s normálnym TK a osobami s hypertenziou zistenou v ordinácii, ako aj mimo nej (133).

Ťažko predvídať, ktorí pacienti s nameranou hypertenziou v ordinácii majú naozaj izolovanú hypertenziu v ordinácii. Tento stav je bežnejší pri hypertenzii 1. stupňa (mierna hypertenzia) u žien, v staršom veku, nefajčiarov, pri nedávno vzniknutej hypertenzii a pri obmedzenom počte meraní TK v ordinácii (75). Izolovanú hypertenziu v ordinácii treba diagnostikovať vždy, keď TK v ordinácii sa najmenej pri troch príležitostiach namerá $\geq 140/90$ mmHg, kým 24-hodinový priemerný a denný TK sú v normálnom rozmedzí. Diagnostiku izolovanej hypertenzie možno takisto založiť na meraniach TK v domácom prostredí (keď priemerná hodnota niekoľkých meraní v domácom prostredí je $< 135/85$ mmHg a hodnoty v ordinácii sú $\geq 140/90$ mmHg), treba si však uvedomiť, že osoby s izolovanou hypertenziou v ordinácii diagnostikovanou ambulantným 24-hodinovým monitorovaním TK nemusia byť úplne tou istou skupinou, ktorá sa identifikovala na základe meraní TK doma (133, 139). Niektoré osoby môžu mať, naopak, vysoký TK doma a normálny pri 24-hodinovom ambulantnom monitorovaní. Po identifikácii izolovanej hypertenzie v ordinácii by malo nasledovať pátranie po metabolických RF a orgánovom poškodení. S medikamentóznou liečbou treba začať pri dôkaze orgánového poškodenia alebo vysokom KV rizikovom profile. Ak sa rozhodneme nezačať s medikamentóznou liečbou, sú u všetkých pacientov s izolovanou hypertenziou v a ordinácii nevyhnutné zmeny životného štýlu a starostlivé sledovanie.

3.1.5 Izolovaná hypertenzia pri ambulantnom monitorovaní alebo maskovaná hypertenzia

Rovnako možno opísať opačný fenomén „hypertenzia bieleho pláštá“: osoby s normálnym TK v ordinácii ($< 140/90$ mmHg) môžu mať zvýšený TK pri ambulantnom monitorovaní alebo doma, tento stav sa nazýva „izolovaná hypertenzia pri ambulantnom monitorovaní“ alebo „maskovaná hypertenzia“ (92, 95, 106, 132 – 134, 137, 139 – 141). Prevalencia v populácii je približne taká istá ako pri izolovanej hypertenzii v ordinácii (106, 133, 134, 141) a vypočítalo sa, že približne jedna zo siedmich či ôsmich osôb s normálnym TK v ordinácii môže patriť do tejto kategórie (133). Hoci existujú obmedzené informácie týkajúce sa časového pretrvávanía tohto stavu (142), u týchto osôb sa zistilo, že majú vyššiu prevalenciu orgánového poškodenia (139), so zvýšenou prevalenciou metabolických RF (133) v porovnaní s osobami s naozaj normálnym TK. Výsledky štúdií naznačujú, že maskovaná hypertenzia zvyšuje KV riziko, ktoré je blízke riziku, spojenému s hypertenziou v a mimo ambulancie (ordinácie) (92, 106, 133, 134, 137, 141).

Štúdie zrealizované v ostatných rokoch poskytli veľa dôkazov o klinickej dôležitosti meraní TK mimo ordinácie, keďže tieto merania oveľa presnejšie charakterizujú závažnosť hypertenzie a identifikujú vyšší rizikový profil u niektorých zreteľne normotenzných osôb. V nedávnej dlhodobej observačnej štúdií sa 12-ročné riziko úmrtia progresívne zvyšovalo zo stavu, kedy bol pacient normotenzný či už v ordinácii, doma a pri 24-hodinovom monitorovaní, do stavu hypertenzie pri jednom, dvoch, či všetkých troch spôsoboch merania TK (133). Hodnoty TK pri ambulantnom monitorovaní či domácom meraní môžu poskytnúť užitočné informácie, keď ešte nie je zjavné zvýšenie TK v ordinácii a nemocnici, osobitne u osôb s prítomnými viacerými RF a orgánovým poškodením.

3.1.6 Tlak krvi počas fyzickej námahy a laboratórnej záťaže

V laboratóriu sa aplikovali tak fyzické, ako aj mentálne stresory, aby sa určila odpoveď TK na stimuly a ich potenciálnu klinickú

užitočnosť. Fyzický stres zahŕňa aktívnu fyzickú aktivitu (dynamic- kú či statickú) alebo pasívny fyzický stres, akým je chladový presor- ický test. Mentálny stres je evokovaný matematickou, technickou úlohou alebo problémom, kedy je nevyhnutné rozhodovanie (143).

Všetky stresory zvyšujú TK a hodnotí sa rôzna individuálna odpo- ved' TK vzhľadom na predikciu novovzniknutej hypertenzie, poškode- nie cieľových orgánov a KV ochorenie alebo smrť. Údaje, ktoré sa tý- kajú predikcie budúcej hypertenzie, sú protichodné (144). V niektorých štúdiách sa zaznamenalo signifikantné a nezávislé riziko hypertenzie u osôb s neprimeranou reakciou TK na záťaž (145) a u mužov v civilnej službe reakcie TK na mentálny stres predpovedali hodnoty TK v budúcnosti a hypertenziu v 10-ročnom sledovaní (146). Iné štúdie (147) s mentálnym stresom viedli k negatívnym výsledkom.

Pokiaľ ide o orgánové poškodenie, väčšina štúdií s normo- tonikmi a hypertonicmi nepozorovala signifikantný vzťah medzi pre- sorickým účinkom dynamickej záťaže a hypertrofiou LK po správ- nom upravení TK v pokoji (148 – 154), ale nedávna práca zistila, že zmena systolického TK z pokoja do submaximálnej záťaže je silný prediktor hypertrofiie LK u osôb s prehypertenziou (155). Signifi- kantnosť reaktivity TK na statickú záťaž sa sledovala zriedkavo. V jednej štúdií sa nezistil žiadny signifikantný vzťah medzi odpo- vedou TK na záťaž stiskom ruky a masou LK (156), kým zvýšenie TK indukované chladom predikovalo masu LK (153) v jednej práci, ale nie v druhej (157). Účinok TK pri aritmetickom teste sa v jednej štúdií (158) signifikantne spájal s koncentrickou remodeláciou LK, avšak nie s masou LK. Iné štúdie v hľadaní pozitívnych spojení me- dzi štruktúrou LK a týmto typom reaktivity TK zlyhali (153, 157).

Existuje rozpor, pokiaľ ide o to, či prehnaná reakcia TK pri bi- cyklovej záťaži môže predikovať KV morbiditu a mortalitu nezávis- le od hodnôt v pokoji (149, 159), hoci výsledky sledovania trvajúce 21 rokov nedávno ukázali, že systolický TK tak poležiačky na chr- báte, ako aj pri šesťminútovej záťaži poskytuje prediktívnu informá- ciu o KV smrti, najmä u osôb s miernym zvýšením TK (160). Nále- zy však môžu byť iné pri závažnejšej hypertenzii. Či excesívne zvýšenie TK počas záťaže dopĺňa prognostickú informáciu o TK v pokoji môže závisieť od vplyvu záťaže na vývrhový minútový ob- jem. Pri jeho porušení počas záťaže, ako napríklad pri závažnej hy- pertenzii, TK vyvolaný záťažou už nemôže mať nezávislú prognos- tickú signifikantnosť. Existujú dôkazy, že porušená systémová vaskulárna rezistencia počas záťaže zhoršuje prognózu (159, 161).

Na záver výsledky nezávislého vzťahu medzi odpoveďou TK na fyzickú či mentálnu záťaž a budúcu hypertenziu a poškodenie cie- ľových orgánov nie sú súhlasné a ak sú signifikantné, následná zme- na je malá. Čo sa týka predpovede KV príhod, uvedené sledovanie v trvaní 21 rokov (160) naznačuje, že záťažový test môže poskytnúť ďalšie prognostické informácie aspoň u osôb s miernym zvýšením TK, pretože pri chýbaní iných RF alebo orgánovom poškodení, môže byť tu rozhodovanie o potrebe terapeutickú intervenciu ťažké. Ne- treba zabudnúť, že neinvazívne merania TK počas záťaže sú obme- dzené na systolické hodnoty, a že ich presnosť je oveľa menšia, ako pri pokojových hodnotách.

3.1.7 Centrálny tlak krvi

Vďaka premenlivej superimpozícii vstupných a odrazených tla- kových vln v artériách, sa aortálny systolický a pulzový tlak (t. j. tlak na úrovni srdca, mozgu a obličiek) môžu líšiť od konvenčne mera- ného TK na ramene (162). Dlhá sa tvrdilo, že periférny a centrálny systolický a pulzový tlak možno rozdielne ovplyvniť antihypertenzí- vami (163). Potreba invazívneho merania centrálného TK je pred- metom výskumu. Nedávno sa opísala metóda neinvazívneho stano- venia TK v aorte výpočtom tzv. augmentačného indexu z tlakovej

krivky pulzovej vlny na periférnej artérii (164, 165). Použitie tejto metódy potvrdilo, že účinky antihypertenzív na centrálny systolický a pulzový tlak neodrážajú tieto účinky na úrovni brachiálnej artérie (166, 167). Navyše výsledky získané v rozsiahlej podštúdií v rámci randomizovanej štúdie ukázali, že centrálny pulzový tlak hodnote- ný pomocou tzv. augmentačného indexu je v signifikantnom vzťahu s KV príhodami (166). Prognostickú úlohu centrálného oproti pe- riférnemu TK treba ešte ďalej potvrdiť vo viacerých veľkých obser- vačných a intervenčných štúdiách.

3.2 Rodinná a klinická anamnéza (Panel 4)

Dôkladná rodinná anamnéza by sa mala zamerať na hyperten- ziu, cukrovku, dyslipidémiu, predčasnú koronárnu artériovú choro- bu, CMP, ochorenie periférnych artérií a renálne ochorenie.

Klinická anamnéza by mala obsahovať: a) trvanie vysokého TK a predchádzajúce hodnoty TK; b) symptómy svedčiace pre sekun- dárnu príčinu hypertenzie a užívanie liekov alebo látok, ktoré by mohli TK zvýšiť, ako je sladké drierko, kvapky do nosa, kokaín, amfetamíny, orálne kontraceptíva, steroidy, nesteroidné antireuma-

Panel 4 Odporúčania pre rodinnú a klinickú anamnézu

1. Trvanie a predchádzajúce hodnoty vysokého TK
2. Indície sekundárnej hypertenzie:
 - a) rodinná anamnéza renálneho ochorenia (polycystické obličky)
 - b) renálne ochorenie, infekcie močového traktu, hematória, abúzus analgetík (parenchýmové obličkové ochorenie)
 - c) príjem liekov/látok: orálne kontraceptíva, sladké drierko, karbenoxolón, kvapky do nosa, kokaín, amfetamíny, steroidy, nesteroidné antireumatiká, erytropoetín a cy- klosporín
 - d) epizódy potenia, bolesti hlavy, úzkosti, palpitácií (feochromocytóm)
 - e) epizódy svalovej slabosti a tetanie (hyperaldosteroniz- mus)
3. Rizikové faktory
 - a) rodinná a osobná anamnéza hypertenzie a kardiovas- kulárneho ochorenia
 - b) rodinná a osobná anamnéza dyslipidémie
 - c) rodinná a osobná anamnéza diabetu
 - d) fajčenie
 - e) stravovacie zvyklosti
 - f) obezita; rozsah fyzickej námahy
 - g) chrápanie; syndróm spánkového apnoe (informácia ta- kisto od partnera)
 - h) osobnosť
4. Symptómy orgánového poškodenia
 - a) mozog a oči: bolesť hlavy, závraty, porucha videnia, tran- zitórne ischemické ataky, senzorický a motorický deficit
 - b) srdce: palpitácie, bolesť na hrudníku, dýchavica, opuch členkov
 - c) obličky: smäd, polyúria, nočné močenie, hematória
 - d) periférne artérie: chladné končatiny, intermitentné klaud- ikácie
5. Predošlá antihypertenzívna liečba:
 - a) užívaný liek(y), účinnosť a nežiaduce účinky
6. Osobné, rodinné a environmentálne faktory

tiká, erythropoetín a cyklosporín; c) faktory životného štýlu, ako je príjem tuku v strave (osobitne živočíšny tuk), príjem soli a alkoholu, kvantifikácia fajčenia a fyzickej aktivity, prírastok hmotnosti od skorejho dospelého veku; d) predchádzajúca anamnéza či súčasné symptómy koronárnej artériovej choroby, SZ, cerebrovaskulárneho alebo periférneho artériového ochorenia, renálneho ochorenia, cukrovky, dny, dyslipidémie, astmy či iných ďalších významných ochorení a liekov užívaných pri liečbe týchto stavov; e) predchádzajúca antihypertenzívna liečba, jej výsledky a nežiaduce účinky; f) osobné, rodinné a environmentálne faktory, ktoré môžu ovplyvniť TK, KV riziko, ako aj priebeh choroby a výsledok liečby. Lekári sa pacienta/ky či jeho/jej partnera majú pýtať na chrápanie, čo môže byť znakom syndrómu spánkového apnoe a zvýšeného KV rizika.

3.3 Fyzikálne vyšetrenie (Panel 5)

Okrem TK treba starostlivo merať pulzovú frekvenciu (najmenej 30 sekúnd alebo pri arytmií dlhšie), pretože opakovaný nález hodnôt nad normu môže znamenať väčšie riziko zvýšenej sympatikovej alebo zníženej parasympatikovej aktivity (62 – 65), alebo SZ. Pri fyzikálnom vyšetrení treba pátrať po ďalších rizikových faktoro- ch, po znakoch nasvedčujúcich pre sekundárnu hypertenziu a po orgánovom poškodení. Obvod pásu treba merať u pacienta postojacky a takisto treba odmerať výšku pacienta a jeho hmotnosť pre

Panel 5 Fyzikálne vyšetrenie zamerané na sekundárnu hypertenziu, orgánové poškodenie a viscerálnu obezitu

Znaky svedčiace pre sekundárnu hypertenziu a orgánové poškodenie

- Znaky Cushingovho syndrómu
- Kožné manifestácie neurofibromatózy (feochromocytóm)
- Palpácia zväčšených obličiek (polycystické obličky)
- Auskultácia brušných šelestov (renovaskulárna hypertenzia)
- Auskultácia prekordálnych alebo hrudných šelestov (koarktácia aorty alebo choroby aorty)
- Oslabené alebo oneskorené pulzácie na femorálnych artériách a znížený tlak krvi na femorálnej artérii (koarktácia aorty alebo choroby aorty)

Znaky svedčiace pre orgánové poškodenie

- Mozog: šelesty nad krčnými tepnami, motorické alebo senzorické poruchy
- Sietnica: abnormality na očnom pozadí
- Srdce: miesto a charakteristika úderu srdcového hrotu, abnormálny srdcový rytmus, komorový galop, vlhké fenomény na pľúcach, periférne edémy
- Periférne artérie: neprítomnosť, oslabenie alebo asymetria pulzácií, chladné končatiny, ischemické kožné lézie
- Karotídy: systolické šelesty

Dôkaz viscerálnej obezity

- Telesná hmotnosť
- Zväčšený obvod pásu (v stoj) muži: > 102 cm; ženy: > 88 cm
- Zvýšený index telesnej hmoty [telesná hmotnosť (kg)/ výška (m²)]
- Nadhmotnosť ≥ 25 kg/ m²; obezita ≥ 30 kg/ m²

výpočet indexu telesnej hmoty (body mass index) podľa štandardného vzorca.

3.4 Laboratórne vyšetrenia (Panel 6)

Laboratórne vyšetrenia sa zameriavajú na zistenie ďalších RF, pátranie po sekundárnej hypertenzii a hľadanie orgánového poškodenia. Vyšetrenia by mali postupovať od najjednoduchších po najzložitejšie. Čím je pacient mladší, čím je vyšší TK a čím rýchlejší je vývoj hypertenzie, tým by mali byť diagnostické postupy podrobnejšie. Minimum laboratórných vyšetrení zostáva predmetom diskusie.

V takmer uniformnom európskom kontexte, kde sú KV ochorenia primárnou príčinou morbidity a mortality, laboratórne vyšetrenia majú zahŕňať: biochemické vyšetrenie krvi so zameraním na glykémiu nalačno, celkový cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triacylglyceroly (nalačno), kyselinu močovú, kreatinín, draslík, ďalej vyšetrenie hemoglobínu a hematokritu; vyšetrenie moču lakmusovým papierikom umožňujúcim detekciu mikroalbuminúrie; mikroskopické vyšetrenie moču a elektrokardiogram. Sérový kreatinín neodráža presne renálnu funkciu. Napriek tomu aj malé zvý-

Panel 6 Laboratórne vyšetrenia

Rutinné testy

- glykémia nalačno
- celkový cholesterol v sére
- LDL cholesterol v sére
- HDL cholesterol v sére
- hladina triacylglycerolov v sére nalačno
- kálium v sére
- kyselina močová v sére
- kreatinín v sére
- výpočet klírensu kreatinínu pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca alebo výpočet glomerulovej filtrácie (MDRD vzorec)
- hemoglobín a hematokrit
- vyšetrenie moča [(doplnené o mikroalbuminúriu pomocou testu lakmusovým papierikom a mikroskopické vyšetrenie)]
- elektrokardiogram

Odporúčané vyšetrenia

- echokardiogram
- ultrazvuk karotíd
- kvantitatívna proteinúria (v prípade positivity pri vyšetrení lakmusovým papierikom)
- index tlaku krvi členok-rameno
- vyšetrenie očného pozadia
- glukózový tolerančný test (ak je glykémia nalačno > 5,6 mmol/l (100 mg/dl))
- domáce a 24-hodinové ambulantné monitorovanie TK
- meranie rýchlosti pulzovej vlny (ak je to možné)

Rozšírené hodnotenie (špecialista)

- ďalšie pátranie po cerebrálnom, kardiálnom, renálnom a vaskulárnom poškodení. Povinné pri komplikovanej hypertenzii
- pátranie po sekundárnej hypertenzii, ak je suspektná na základe anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia, alebo rutinných testov: stanovenie renínu, aldosterónu, kortikoidov, katecholamínov v plazme a/alebo v moči; artériografia, ultrazvuk obličiek a nadobličiek; počítačová tomografia; magnetická rezonancia

šenie môže poukazovať na podstatné renálne poškodenie a zvýšené riziko KV ochorenia. Hodnoty sérového kreatinínu možno takisto použiť na výpočet klírensu kreatinínu pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca alebo glomerulovej filtrácie skráteným MDRD vzorcom (51, 52) tieto ľahké postupy umožňujú identifikáciu pacientov so zníženou glomerulovou filtráciou a zvýšeným KV rizikom, ale u ktorých je hodnota sérového kreatinínu ešte v normálnom rozmedzí (pozri takisto stať 3.6.3). Ak je plazmatická glykémia nalačno $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl), odporúča sa vyšetrovanie glykémie po záťaži (glukózový tolerančný test) (168). Opakovaný nález glykémie nalačno ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl) a abnormálny glukózový tolerančný test svedčia pre diabetes mellitus (168). Hoci vysoko senzitivný CRP (hsCRP) podľa niekoľkých klinických situácií (169) predpovedá incidenciu KV príhod, jeho hodnota pri stanovení celkového KV rizika je neurčitá (170) okrem pacientov s MS, u ktorých hodnoty hsCRP bývajú spojené s ďalším značným zvýšením rizika (171, 172). Hodnoty iných zápalových markerov [hladiny fibrinogénu, cytokínov, homocysteínu a mozgového nátriuretického peptidu (BNP) atď.]] (173) pre stratifikáciu KV rizika sú predmetom aktívneho výskumu, avšak v súčasnosti ich meranie pre klinický manažment hypertenzie nemožno odporúčať.

3.5 Genetická analýza

Hypertonici majú často rodinnú anamnézu vysokého TK, čo naznačuje, že dedičnosť prispieva k patogenéze tohto ochorenia. Esenciálna hypertenzia je vysoko heterogénna, čo poukazuje na multifaktorovú etiológiu a polygénové abnormality (174, 175).

Odlíšnosti v niektorých génoch by mohli poukazať na osobu senzitivnú k danému faktoru vo vonkajšom prostredí. U človeka je známych množstvo génových mutácií kódujúcich hlavné systémy kontrolujúce TK, ale ich presná úloha v patogenéze esenciálnej hypertenzie je ešte nejasná. Pacientova genetická predispozícia môže ovplyvniť enzýmy metabolizujúce lieky, a to naopak môže ovplyvniť tak účinnosť, ako aj nežiaduce účinky antihypertenzív. Objavili sa farmakogenetické a farmakogenomické štúdie, ktoré sa nedávno zaoberali týmito problémami (176). Opísalo sa niekoľko monogénových foriem hypertenzie, ako je glukokortikoidmi supresibilný hyperaldosteronizmus, Liddlov syndróm a iné, pri ktorých mutácia jedného génu úplne objasňuje patogenézu hypertenzie a predpisuje najlepší spôsob liečby (177).

3.6 Pátranie po subklinickom orgánovom poškodení (Panel 7)

Dôležitosť, akú zohráva poškodenie cieľových orgánov v stanovení celkového KV rizika u hypertonikov, by mala byť dôvodom na starostlivé vyhľadávanie orgánových komplikácií. Treba zdôrazniť, že je veľa dôkazov o kľúčovej úlohe subklinického orgánového poškodenia pri určovaní KV rizika osôb s a bez hypertenzie.

1. Opakovane sa ukázalo, že mikroalbuminúria sa spája so zvýšenou incidenciou KV ochorenia nie iba pri diabete, ale takisto u nediabetikov (178 – 184). Zaznamenalo sa zvýšené riziko pri nižších hladinách bielkovín v moči ako ich definuje mikroalbuminúria (181, 182, 185, 186).
2. Ďalej sa potvrdila nepriaznivá prognostická úloha hypertrofie LK (187 – 189), ako aj hrúbky intima-media arteria carotis (190 – 193) spolu s dôkazom, že ich prevalencia u bežných hypertonikov je oveľa častejšia, ako sa pozorovala pri len rutinných vyšetreniach (194). Bez sonografických vyšetrení zameraných na hypertrofiu LK a vaskulárne zhrubnutie alebo plaky môže byť až do 50 % hypertonikov zaradených chybné do triedy s nízkym alebo stredne závažným pripočítateľným rizikom, kým prítom-

nosť kardiálneho alebo vaskulárneho postihnutia ich klasifikuje do skupiny s vyšším rizikom (194).

3. Retrospektívne analýzy prospektívnych štúdií (57 – 61, 195) ukázali, že liečbou navodené zníženie proteinúrie a hypertrofie LK

Panel 7 Vyjadrenie stanoviska: Pátranie po subklinickom orgánovom postihnutí

Je nevyhnutné starostlivo pátrať vhodnými metódami po znkoch možného orgánového poškodenia z dôvodu dôležitosti subklinického orgánového poškodenia ako intermediárneho štádia v priebehu vaskulárneho ochorenia a ako určovateľa celkového kardiovaskulárneho rizika. Po prejavocho subklinického orgánového poškodenia treba starostlivo pátrať vhodnými technikami.

1. **Srdce** – elektrokardiografia by mala byť súčasťou všetkých rutinných vyšetrení osôb s vysokým krvným tlakom, na zistenie hypertrofie ľavej komory, znakov preťaženia ľavej komory, ischémie a arytmie. Echokardiografia sa odporúča, ak je potrebná citlivejšia detekcia hypertrofie ľavej komory. Geometrické charakteristiky komôr možno definovať echokardiograficky, z nich koncentrická hypertrofia má horšiu prognózu. Diastolickú dysfunkciu možno hodnotiť pomocou transmiálného dopplerovského vyšetrenia.
2. **(Krvné) cievy** – ultrazvukové vyšetrenie karotíd sa odporúča pri pátraní po prítomnosti hypertrofie cievnej steny alebo asymptomatickej ateroskleróze. Tuhosť veľkých artérií (vedúce k izolovanej systolickej hypertenzii v starobe) možno zistiť pomocou merania rýchlosti pulzovej vlny. Toto vyšetrenie by bolo vhodné odporúčať na širšie využitie, ak by jeho dostupnosť bola vyššia. Nízky index tlaku krvi členok/rameno signalizuje pokročilé ochorenie periférnych artérií.
3. **Obličky** – diagnóza renálneho poškodenia v spojitosti s hypertenziou sa zakladá na znížení renálnej funkcie alebo zvýšenej exkrécii albumínu do moču. Rutinným postupom by malo byť určenie glomerulovej filtrácie pomocou sérového kreatinínu (vzorec MDRD vyžadujúci vek, pohlavie, rasu) alebo klírens kreatinínu (vzorec podľa Cockrofta-Gaulta vyžadujúci takisto telesnú hmotnosť). Bielkoviny v moči možno detekovať pomocou lakmusového papierika u všetkých hypertonikov. U pacientov s negatívnym vyšetrením lakmusovým papierikom by sa mala vo vzorke moču stanoviť mikroalbuminúria vo vzťahu k vylúčenému kreatinínu do moču.
4. **Funduskopia** – vyšetrenie očného pozadia sa odporúča iba pri závažnej hypertenzii. Mierne zmeny na sietnici sú väčšinou nešpecifické (okrem mladých pacientov). Hemorágie, exsudáty a edém papily, ktoré sú prítomné iba pri závažnej hypertenzii, sa spájajú so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom.
5. **Mozog** – tiché mozgové infarkty, lakunárne infarkty, mikrokrvácania a lézie bielej hmoty nie sú u hypertonikov časté a možno ich detekovať pomocou MRI alebo CT. Dostupnosť a náklady neumožňujú nekritické použitie týchto metód. Kognitívne testy u starých ľudí s hypertenziou môžu napomôcť pri detekcii počiatočného mozgového zhoršovania.

Tabuľka 4 sumarizuje dostupnosť, prognostickú hodnotu a náklady vyšetrení pri detekcii subklinického orgánového poškodenia.

sprevádza znížená incidencia KV príhod, čo nasvedčuje tomu, že stanovenie orgánového poškodenia je vhodné nielen na kvantifikáciu celkového KV rizika, ale takisto na monitorovanie liečbou navodenej ochrany.

Z týchto príčin venovali súčasné odporúčania, ako aj odporúčania z roku 2003 (3), špeciálnu časť diskusii o dôkaze rizika reprezentovaného rozličnými orgánovými poruchami a metódam ich detekcie. Všeobecne by sa skrining mikroalbuminúrie teraz mal považovať za rutinný postup u všetkých hypertonikov, u osôb s MS aj pri vysokom normálnom TK. Echokardiografiu a ultrazvuk ciev možno zaradiť medzi odporúčané vyšetrenia, osobitne u pacientov bez zistenia orgánového postihnutia pri rutinných vyšetreniach (vrátane elektrokardiogramu) a v starobe, kedy sú hypertrofia srdca a ochorenie artérií časté. Užitočnú informáciu o poškodení ciev možno získať stanovením tuhosti artériovej steny pomocou merania rýchlosti pulzovej vlny. Táto technika však v súčasnosti nie je dostatočne rozšírená a tak cenná informácia, ktorú poskytuje, je ťažko dosiahnuteľná. Metódy na zistenie orgánového poškodenia sú podrobnejšie uvedené ďalej.

3.6.1 Srdce

Elektrokardiografia musí byť súčasťou všetkých rutinných vyšetrení osôb s vysokým TK. Jej senzitivita pri detekcii hypertrofie LK je nízka, ale napriek tomu hypertrofia detekovaná pomocou indexu podľa Sokolowa-Lyona ($SV_1 + RV_{5-6} > 38$ mm) alebo podľa Cornella ($> 2\ 440$ mm*ms) je nezávislým prediktorom KV príhod (187), a jej použitie je markerom kardiálneho postihnutia, tak ako aj jeho regresie; ochrana pacientov liečbou sa javí ako cenná, pri najmenšom u pacientov starších ako 55 rokov (195, 196). Elektrokardiografiu možno takisto využiť na detekciu preťaženia LK (značí závažnejšie riziko) (187) ischémie, porúch vedenia a arytmií vrátane fibrilácie predsiení, ktoré nie sú u starých ľudí s hypertenziou zriedkavé.

Holterovská elektrokardiografia sa pri hypertenzii indikuje na detekciu arytmií alebo ischemických epizód. Takisto môže poskytnúť informáciu o zníženej variabilite srdcovej frekvencie, ktorá sa môže vyskytnúť pri závažnej hypertenzii (72). Negatívna prognostická významnosť tohto nálezu, prítomného aj pri SZ a po infarkte myokardu (IM) (197 – 199), nie je overená.

Echokardiografia je v diagnostike hypertrofie LK (200) a predikcii KV rizika (188) senzitívnejšia než elektrokardiografia a môže pomôcť pri presnejšej stratifikácii celkového rizika a pri stanovení liečby (194), aj keď existujú technické obmedzenia (variabilita medzi vyšetrujúcimi, nízka kvalita zobrazenia u obéznych pacientov a u pacientov s obštrukčnou chorobou pľúc atď.). Správne hodnotenie zahŕňa merania hrúbky interventrikulárneho septa, hrúbky zadnej steny LK a koncovdiastolického rozmeru LK s výpočtom masy LK podľa vzorcov (201). Vzťah medzi indexom masy LK a KV rizikom je plynulý, prahové hodnoty u mužov 125g m^2 a pre ženy 110g m^2 sa používajú pri konzervatívnom stanovení hypertrofie LK. Tak koncentrická hypertrofia (pomer stena/polomer dutiny $\geq 0,42$ so zväčšenou masou LK) (202), excentrická hypertrofia (zväčšená masa LK s pomerom stena/polomer dutiny $< 0,42$), ako aj koncentrická remodelácia (pomer stena/polomer dutiny $\geq 0,42$ s normálnou masou LK) predikujú zvýšenú incidencia KV ochorenia, pričom koncentrická hypertrofia zvyšuje riziko najviac (203, 204).

Echokardiografia poskytuje hodnotenie systolickej funkcie LK; ejekčnej frakcie, ako aj frakčného skrátenia, ktoré sa navrhli ako možné doplnkové prediktory KV príhod (205, 206). Diastolické plnenie LK (meranie tzv. diastolickej funkcie) možno hodnotiť po-

mocou dopplerovského merania pomeru medzi vlnami E a A rýchlosti transmitrálneho prietoku, skorého diastolického relaxačného času a vyústenia pľúcnych vén do ľavej predsieni (207). Užitočné informácie možno takisto získať zo zobrazenia tkanivovým dopplerom v laterálnej oblasti mitrálneho anulu (208). Všetky tieto merania sú v súčasnosti predmetom veľkého záujmu, pretože je známe, že značný podiel (asi 50 %) SZ spôsobuje „diastolická dysfunkcia“ bez alebo s minimálnym poškodením systolickej funkcie (209). Poruchy diastolickej funkcie sú u hypertonikov časté a v starobe postihujú jedného zo štyroch hypertonikov (210). Táto zmena môže byť prítomná bez poškodenia systolickej funkcie a dokonca bez hypertrofie LK. Existuje dôkaz, že diastolická dysfunkcia zvyšuje riziko vzniku fibrilácie predsiení (FP) (211). Navyše dve štúdie uvádzajú, že diastolická dysfunkcia predpovedá následné SZ (206) a spája sa so zvýšenou incidenciou mortality zo všetkých príčin (212), hoci v inej štúdií nebola táto spojitost nezávislá od premenných (213). Echokardiografia poskytuje informácie o prítomnosti a stupni dilatácie ľavej predsieni, ktorá súvisí s rizikom FP KV ochorením s úmrtím (214 – 216). Takisto možno zistiť údaje segmentálnych defektoch kontrakcie stien LK v dôsledku ischémie alebo predchádzajúceho infarktu. Ostatné diagnostické postupy v kardiológii, ako je nukleárna magnetická rezonancia, scintigrafia myokardu, záťažové testy a koronárna angiografia sú vyhradené pre špecifické indikácie. RTG hrudníka môže byť užitočný ako doplnkový diagnostický postup pri dýchavici alebo na posúdenie veľkých intratorakálnych artérií alebo pľúcnej cirkulácie, avšak všeobecne je RTG vyšetrenie hrudníka pre identifikáciu ochorenia srdca pri hypertenzii obsolentnou štandardnou vyšetovacou metódou. V ostatných rokoch je predmetom záujmu zhodnotenie stupňa kardiálnej fibrózy, aby sa zlepšila schopnosť predikcie výsledku pri zväčšenej mase LK. Použili sa techniky založené na odraze pri ultrazvuku srdca (217, 218): cyklické zmeny v spätnom rozptyle môžu odrážať kontraktilné vlastnosti myokardu viac než obsah kolagénu, kým echorefektivita priamejšie koreluje s histologicky stanovenou fibrózou. Echorefektivita preukázala, že zloženie tkaniva pri hypertrofii LK môže kolísť a že lieky podporujúce regresiu sa môžu odlišovať v redukovani fibrózy (219). Doteraz možno najpresnejšie zistiť zloženie tkanív srdca pomocou magnetickej rezonancie, ktorej cena však bráni širšiemu využitiu. Skúmajú sa cirkulujúce markery zloženia kolagénového tkaniva (219), ktoré ale len sčasti pochádzajú zo srdca.

3.6.2 Krvné cievy

Na identifikovanie abnormálnej štruktúry a funkcie veľkých artérií pri hypertenzii je dostupných niekoľko neinvazívnych skriningových vyšetrení. Ukázalo sa, že ultrazvukové vyšetrenie karotíd s meraním hrúbky intimy a medie alebo prítomnosti plaku predpovedá výskyt tak CMP, ako aj IM (190 – 193). Vzťah medzi indexom IMT karotídy a KV príhodami je kontinuálny, ale pri bežných karotídach index (IMT) $> 0,9$ mm je málo spoľahlivým stanovením existujúcich abnormalít. Ultrazvukové vyšetrenia zamerané na spoločné karotídy (nie časté miesto aterosklerózy) sú pravdepodobne vhodné iba na zistenie cievnej hypertrofie, kým pri hodnotení aterosklerotického postihnutia sa takisto vyžaduje zobrazenie bifurkácií a/alebo arteria carotis interna, kde sú plaky častejšie (220 – 222). Prítomnosť plakov možno identifikovať pomocou IMT $> 1,3$ alebo $1,5$ mm alebo fokálnym zhrubnutím $0,5$ mm alebo o 50 % oproti hodnote indexu z okolitých častí artérie (220 – 222). Existuje dôkaz, že u neliečených hypertonikov bez zistenia poškodenia cieľových orgánov pri rutinných vyšetreniach sú tieto zmeny bežné a teda ultrazvukové vyšetrenie karotíd môže často detekovať vas-

kulárne poškodenie a urobiť presnejšiu rizikovú stratifikáciu (194). Takisto pre arteriálne poškodenie môže svedčiť index členok/rameno $< 0,9$ pomocou vyšetrenia kontinuálnym dopplerom a tlakomerom. Nízky index TK členok/rameno svedčí pre periférne arteriálne ochorenie a všeobecne pre pokročilú aterosklerózu (56), kým merania indexu IMT detekujú tieto zmeny skôr (220). Znížený index TK členok/rameno súvisí s ďalším vývojom angíny pectoris (AP), IM, kongestívneho SZ, potrebou koronárnej by-passovej operácie, CMP, cievného chirurgického výkonu na karotidách a periférnych artériách (15, 223 – 226) a u pacientov s viacievny koronárnym postihnutím znamená ďalšie pripočítateľné riziko (227).

V posledných 10 rokoch sa zozbierali mnohé dôkazy o tuhosti veľkých artérií a o fenoméne odrazenej vlny, ktoré sú najdôležitejšie patofyziologické podmienovatele izolovanej systolickej hypertenzie a zvýšenia pulzového tlaku (228). Stanovenie tuhosti artérie prostredníctvom zmien v presvite artérie v spojitosti so zmenami TK je zložité a nie je vhodné na štandardné klinické použitie. Na druhej strane, meranie rýchlosti šírenia pulzovej vlny medzi arteria carotis a arteria femoralis poskytuje vyčerpávajúce neinvazívne hodnotenie tuhosti artérie, ktoré je ako diagnostické vyšetrenie jednoduché a pomerne presné (28). Ukázalo sa, že toto meranie má nezávislú prediktívnu hodnotu pre mortalitu zo všetkých príčin a pre KV morbiditu, koronárne príhody a CMP u pacientov s nekomplikovanou esenciálnou hypertenziou (54, 55, 229, 230). Hoci vzťah medzi tuhosťou aorty a KV príhodami je kontinuálny, navrhnutá prahová hodnota > 12 m/s je odhadom významných zmien funkcie aorty u hypertonikov stredného veku. I keď širšie klinické použitie rýchlosti pulzovej vlny a meranie augmentačného indexu môže v hodnotení postihnutia artérií priniesť ďalšie upresnenie, v súčasnosti sa dostupnosť týchto techník obmedzuje na výskumné centrá.

Ako sa uvádza v **tabuľke 4**, niekoľko iných metód na detekciu vaskulárneho orgánového postihnutia nemožno podporiť pre klinické použitie z viacerých dôvodov. Zväčšenie pomeru stena/lúmen malých artérií možno merať v podkožných tkanivách získaných glu-teálnou biopsiou. Tieto merania môžu ukázať včasné zmeny pri diabete a hypertenzii (231 – 234) a majú prediktívnu hodnotu pre KV morbiditu a mortalitu (235), ale ich invazívnosť je pre všeobecné použitie nevýhodná. Zvýšenie kalcia v koronárných artériách, kvantifikované pomocou vysokorozlišovacej počítačovej tomografie srdca, sa ukázalo byť v prospektívnej štúdií prediktorom KV ochorenia (236), avšak závažnými problémami ostávajú: obmedzená dostupnosť a vysoké prístrojové náklady. Endotelová dysfunkcia predpovedá výsledok niekoľkých KV ochorení (237, 238), ale údaje endotelovej dysfunkcie pri hypertenzii sú stále nedostačujúce (239). Dostupné techniky pre vyšetrenie odpovede endotelu na rôzne stimuly sú invazívne, laboratórne a časovo náročné. Metódy nie sú ešte štandardizované a neexistuje istota, či endotelová dysfunkcia v jednom orgáne je reprezentatívna aj pre iné vaskulárne riečišká. Hodnotenie funkcie endotelu nemožno odporúčať pri klinickom vyšetrení hypertonika za užitočné. Súčasná štúdia s cirkulujúcimi markermi endotelovej aktivity, ako aj s progenitormi endotelových buniek sú sľubné (240) a jednoduchšie testy alebo markery endotelovej dysfunkcie alebo poškodenia sa môžu stať v budúcnosti dostupnými, čo by mohlo uľahčiť prospektívne hodnotenie ich prognostickej úlohy pri rozsiahlejšom klinickom používaní.

3.6.3 Obličky

Diagnóza hypertenziou navodeného renálneho poškodenia sa zakladá na náleze zníženej funkcie obličiek a/alebo na detekcii zvýšenej exkrécie albumínu do moča (241). Renálna insuficiencia sa

v súčasnosti klasifikuje podľa vypočítanej glomerulovej filtrácie skráteným MDRD vzorcom, pri ktorom sa vyžaduje vek, pohlavie, rasa a sérový kreatinín (52). Hodnoty pod 60 ml/min/ $1,73$ m² znamenajú 3. stupeň chronického obličkového zlyhania, kým hodnoty pod 30 a 15 ml/min/ $1,73$ m² znamenajú 4. a 5. stupeň chronického obličkového zlyhania (242). Iný vzorec (takzvaný Cockcroftov-Gaultov) stanovujúci klírens kreatinínu je založený na veku, pohlaví, telesnej hmotnosti a sérovom kreatiníne (51). Tento vzorec platí pri hodnote > 60 ml/min, ale nadhodnocuje klírens kreatinínu pri 3. až 5. stupni chronického obličkového zlyhania (242). Oba vzorce pomáhajú detekovať mierne zníženú renálnu funkciu vzhľadom na hodnoty sérového kreatinínu, ktoré sú ešte v normálnom rozmedzí (242). Zníženie glomerulovej filtrácie a nárast KV rizika možno takisto usúdiť zo zvýšenej hladiny cystatínu C v sére (243).

Nezávažný vzostup sérového kreatinínu (do 20 %) sa môže niekedy vyskytnúť pri začatí antihypertenzívnej liečby alebo jej zosilnení, ale nemožno ho brať ako znak progresívneho obličkového postihnutia. Hyperurikémia je často prítomná u neliečených hypertonikov (najmä pri preeklampsii) a ukázalo sa, že koreluje so zníženým prietokom krvi obličkou a prítomnosťou nefrosklerózy (244).

Kým zvýšená koncentrácia sérového kreatinínu alebo vypočítaná nízka glomerulová filtrácia (alebo klírens kreatinínu) poukazujú na zníženú mieru glomerulovej filtrácie, zvýšená miera vylučovania albumínu alebo bielkovín do moča poukazuje na postihnutie filtračnej bariéry glomerulov. Ukázalo sa, že mikroalbuminúria (**tabuľka 2**) predpovedá vývoj zjavnej diabetickej nefropatie u diabetikov 1. i 2. typu (245), kým prítomnosť zjavnej proteinúrie všeobecne značí prítomnosť poškodenia renálneho parenchýmu (246). Tak u hypertonikov s diabetom, ako aj bez neho sa ukázalo, že mikroalbuminúria aj pod prahovou hodnotou (247) predpovedá KV príhody (178 – 186, 248) a niekoľké štúdie (185, 186) zistili kontinuálny vzťah medzi KV a nekardiovaskulárnou mortalitou a pomerom bielkovina v moči ku kreatinínu v moči $\geq 3,9$ mg/g u mužov a $7,5$ mg/g u žien. Termín mikroalbuminúria môže viesť k omylu (tiež preto, že falošne nasvedčuje pre minimálne poškodenie) a mal by sa teoreticky nahradiť termínom „albuminúria nízkeho stupňa“ (248). Mikroalbuminúriu možno stanoviť zo vzoriek kvapky moča (24-hodinové alebo nočné vzorky moča sú ovplyvnené nepresnosťou zberu moča) indexovaním koncentrácie albumínu v moči ku koncentrácii kreatinínu v moči (242). Klasické testy lakmusovým papierikom detekujú albuminúriu nad 300 mg/g kreatinínu a „mikroalbuminurický“ test lakmusovým papierikom nad 30 mg/g kreatinínu. Citlivé lakmusové papieriky pre nižšie rozmedzie albuminúrie nízkeho stupňa sú predmetom výskumu.

Súhrnne nález poškodenej renálnej funkcie u hypertonika, vyjadrenej ako akákoľvek abnormalita uvedená vyššie, je častý a veľmi silný prediktor budúcich KV príhod a smrti aj u liečených pacientov (179, 249 – 253). U všetkých hypertonikov sa odporúča stanovenie glomerulovej filtrácie a prítomnosti bielkovín v moči (lakmusovým papierikom). U pacientov, ktorí majú negatívnu skúšku lakmusovým papierikom by sa takáto albuminúria nízkeho stupňa mala stanoviť z kvapky moča použitím jednej zo schválených komerčných metód (najmenej pri dvoch izolovaných príležitostiach). Albuminúria by sa mala dať do vzťahu so sekréciou kreatinínu do moča pri uplatnení špecifických kritérií pre pohlavie.

3.6.4 Vyšetrenie očného pozadia

Oproti 30. rokom 20. storočia, kedy Keith, Wagener a Barker klasifikovali zmeny na sietnici do štyroch stupňov (254), sa v súčasnosti väčšina hypertonikov podchyť v priebehu ich ochorenia skôr, a preto sa hemorágie a exsudáty (3. stupeň) a edém papily

(4. stupeň) pozorujú veľmi zriedkavo. Prvý stupeň (fokálne alebo celkové zúženie arteriol) a druhý stupeň zmien na sietnici (artériovenózne priškrtenie) sú naopak oveľa častejšie než markery orgánového poškodenia s dokumentovanou klinickou významnosťou (hypertrofia LK, plaky v karotídach a mikroalbuminúria) (255), ale možnosť prognostického využitia týchto miernych stupňov retinopatie bola spochybniteľná (255 – 257). Tieto zmeny sa zdajú nešpecifické, možno s výnimkou mladých pacientov, u ktorých odchýlka od normálnej retiny by mala vzbudiť pozornosť. Stupne 3 a 4 sa spájajú so zvýšeným rizikom KV príhod (258, 259). Vyvinuli sa a skúmali selektívnejšie metódy na objektívne vyšetrenie očného postihnutia pri hypertenzii (260), napríklad digitálne fotografie retiny možno analyzovať pomocou poloautomatického programu na kvantifikáciu geometrických a topologických vlastností arteriolárneho a venulárneho vetvenia. Touto metódou sa identifikovali topologické zmeny vaskulatúry sietnice spojené s hypertenziou (261) a ukázalo sa, že zúženia arteriol a venúl v sietnici môžu predchádzať vývoju hypertenzie (262, 263). Použitie tejto metódy sa však stále obmedzuje na výskum.

3.6.5 Mozog

U pacientov, ktorí mali CMP, zobrazovacie techniky umožňujú lepšiu diagnózu prítomnosti, charakteru a miesta lézie (264, 265). Počítačová tomografia (CT) mozgu je štandardným vyšetrením pri diagnostikovaní CMP, predovšetkým pri okamžitom rozpoznaní intrakraniálnej hemorágie. V súčasnosti CT mozgu postupne nahrádza magnetická rezonancia (MRI). MRI – meraná rozptylom – môže identifikovať ischemické postihnutie počas niekoľkých minút po oklúzii artérie. MRI, osobitne FLAIR sekvencia (in fluid attenuated inversion recovery), vysoko predstihuje počítačovú tomografiu pri detekovaní tichých mozgových infarktov, z ktorých veľká väčšina sú malé a hlboko uložené (lakunárne infarkty). Niekoľko štúdií ukázalo, že malé tiché mozgové infarkty, mikrokrvácania a lézie bielej hmoty detekované magnetickou rezonanciou nie sú v populácii vôbec zriedkavé (266, 267) a ich prevalencia rastie s vekom a s hypertenziou. Tieto nálezy sa spájajú so zvýšeným rizikom CMP, zhoršením kognitívnych funkcií a demenciou (267 – 269). Dostupnosť a náklady neumožňujú široké využitie MRI pri hodnotení hypertenikov v staršom veku, avšak tiché mozgové infarkty by sa mali hľadať u všetkých hypertenikov s nervovou poruchou, osobitne so stratou pamäti. Keďže kognitívne poruchy sú v starobe čiastočne podmienené hypertenziou (270 – 272), mali by sa použiť vhodné testy na zhodnotenie kognitívnych funkcií u starých hypertenikov.

4. Dôkazy pre terapeutický manažment hypertenzie

4.1 Úvod

Odporúčaniam týkajúcim sa liečby hypertenzie predchádzajú zvažovania sily dostupných dôkazov o prospechu antihypertenzívnej liečby, ako aj porovnania prospechov rôznych tried liekov. Existuje konsenzus, že veľké randomizované štúdie zamerané na fatálne a nefatálne príhody predstavujú najsilnejší typ dostupného dôkazu. Avšak je tiež všeobecne známe, že randomizované terapeutické štúdie založené na príhodách majú takisto obmedzenia (3, 273, 274). Tieto obmedzenia zahŕňajú nevyhnutnosť selekcie starších pacientov, či inak vysoko rizikových, aby sa maximalizoval počet zozbieraných príhod, a tak aj sila štúdií, na druhej strane to znamená, že nekomplikovaní, mladší pacienti a pacienti s nízkym rizikom sú zastúpení v štúdiách zriedkavejšie, čo má za následok,

že sa zhromaždí málo priamych informácií o prospechu liečby v širokej populácii s hypertenziou. Terapeutické programy štúdií sa navyše často odkláňajú od obvyklej terapeutickej praxe, pretože pri antihypertenzívnej liečbe náhodne priradenej na začiatku štúdie sa pokračuje aj pri chýbaní účinku znižujúceho TK, kým lekári v praxi nepokračujú v predpisovaní liekov, ktoré nie sú účinné; preto v štúdiách, ale nie v praxi, benefit liečby u osôb, ktoré odpovedajú na pridelenú liečbu, je oslabený chýbaním tohto prospechu u pacientov neodpovedajúcich na liečbu.

Najdôležitejším obmedzením je nevyhnutne krátke trvanie štúdie (vo väčšine prípadov štyri až päť rokov), kým očakávaná dĺžka života, a tak očakávaná dĺžka liečby je u hypertenikov v strednom veku 20 až 30 rokov. Dlhodobé terapeutické prospechy, ako aj rozdiely v prospechu medzi rôznymi triedami liekov sa sledovali pri predĺžení času observácie pacientov po ukončení štúdií (275, 276), čo sa robí nekontrolovaným spôsobom, ktorý obmedzuje hodnotu výsledkov.

Doplňujúcim postupom pri hodnotení liečebného prospechu je použitie priebežných cieľových ukazovateľov, ako je napríklad subklinické orgánové postihnutie. Dôkaz zo štúdií s takýmito koncovými bodmi nemá takú váhu, ako dôkazy založené na „tvrdých“ cieľových ukazovateľoch (fatálny alebo nefatálny infarkt myokardu alebo CMP a KV mortalita či celková mortalita). Na druhej strane je veľa dôkazov, že niekoľko náleзов subklinického orgánového poškodenia má silnú prediktívnu hodnotu pre následné fatálne a nefatálne príhody a že liečebné zmeny proteínúrie a zmeny echokardiograficky či elektrokardiograficky detekovanej hypertrofie LK predchádzajú redukcii „tvrdých“ cieľových ukazovateľov (pozri state 3.6 a 4.5). Toto a jednoduchá úvaha, že príhody sa nevyskytujú v zdravom KV systéme, ale musia im vždy predchádzať poruchy štruktúry, alebo funkcie orgánov, robia tento prístup cenným, čo znamená, že údaje zo štúdií, ktorých poškodenie orgánov bolo cieľovým bodom, treba vziať do úvahy. Cenným prístupom na rozšírenie dôkazu o prospechu liečby počas dlhšieho časového obdobia je použitie incidencie alebo zhoršenia chorôb s nepriaznivou prognózou (ako je diabetes, metabolické poruchy alebo renálne zlyhanie v koncovom štádiu) ako cieľového ukazovateľa (186, 277). Renálne zlyhanie v koncovom štádiu, ktoré sa spája s jasným zvýšením KV rizika, sa ako cieľový ukazovateľ použilo v niekoľkých terapeutických štúdiách. Novovzniknutý diabetes sa takisto použil ako intermediárny cieľový ukazovateľ a jeho prediktívna hodnota je predmetom diskusie v stati 4.5.

Informácie z metaanalýz vzbudzujú náležitú pozornosť, ale nepovažujú za také, ktoré nevyhnutne predstavujú najvyššiu úroveň dôkazu. Hoci metaanalýzy majú v porovnaní s jednotlivými štúdiami väčšiu štatistickú silu a môžu poskytnúť užitočné priemerné miery liečebných účinkov, majú takisto limitácie. Sú to vlastne post-hoc analýzy, pri ktorých výber štúdií je často arbitrárny, zaradené štúdie nie sú homogénne s rozdielmi nie vždy prístupnými ku štatistickému spracovaniu. Preto sa na metaanalýzy treba pozerať kriticky, rovnako ako na všetky ostatné zdroje informácií.

4.2 Štúdie založené na príhodách porovnávajúce aktívnu liečbu a placebo

Randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdií, ktoré skúmajú prospech zo zníženia TK bolo veľa a poskytli rôzne výsledky (278 – 291). Boli zahrnuté do niekoľkých metaanalýz s veľkým počtom pacientov (10, 292 – 299). Závěry možno zhrnúť nasledovne: 1. Antihypertenzívna liečba sa premietne do signifikantného zníženia KV morbidity a mortality, do menej signifikantného vplyvu na celkovú mortalitu. 2. Prospech má liečba tiež vo vyšších vekových sku-

pinách, vrátane pacientov s izolovanou systolickou hypertenziou. 3. Proporcionálne zníženie KV rizika je podobné u mužov i žien a liečba má priaznivý účinok na kaukazskú, ázijskú a čiernu populáciu, čo nasvedčuje, že je prítomné v rôznych etnických skupinách. 4. Vzhľadom na príhody so špecifickou príčinou sa antihypertenzívna liečba spája s veľkou redukciou rizika fatálnej alebo nefatálnej CMP (o 30–40 %), ale koronárne príhody sa znížili menej (o 20 %). Ukazuje sa, že liečba značne znižuje incidenciu SZ.

Metaanalýzy placebom kontrolovaných štúdií sa venovali účinku rôznych liekov, hoci vzájomné porovnania sú ťažké kvôli kolísucim rozdielom v TK medzi aktívnou liečbou a placebom. Celkové súhrnné výsledky však ukazujú priaznivý účinok na KV morbiditu a mortalitu, ako aj príhody so špecifickou príčinou, kedy tiazidové diuretiká alebo betablokátoary boli podávané ako prvý liek. Prospešné účinky sa zaznamenali takisto pri liečbe kalciovými blokátormi alebo ACE inhibítormi (ACEI) (292, 293).

Z dôkazu prospešných účinkov zníženia TK vyplynulo, že vykonávanie placebom kontrolovaných štúdií podľa predchádzajúceho dizajnu, t. j. placebová skupina je bez liečby, je eticky neakceptovateľné. Preto novšie štúdie sledovaný liek porovnávali s placebom u pacientov, ktorí sa už liečili inými antihypertenzívami. Tieto štúdie poskytli ďalší dôkaz o prospešnom účinku rôznych antihypertenzív, ktoré môžu mať podstatný význam aj pri malom znížení TK a tiež vtedy, keď vstupný TK je nižší ako tradičné medzné hodnoty definujúce hypertenziu. V štúdiu HOPE u pacientov s vysokým KV rizikom (najmä anamnéza IM), liečených viacerými liekmi, podávanie ramiprilu v porovnaní s placebom spôsobilo mierne zníženie TK (pri systolickom TK asi 3 mmHg), ale jasné zníženie (-22 %) incidencie KV príhod (300). Štúdia FEVER porovnávala felodipín (kalciový antagonist) s placebom u hypertonikov s miernym KV rizikom, s TK pri základnej terapii pod 160/90 mmHg (301). Vo felodipínovej skupine, v ktorej dosiahol TK mierne nižšie hodnoty než v placebovej skupine (-3,5/-1,5 mmHg), sa incidencia všetkých KV príhod signifikantne znížila o približne 28 %. V štúdiu EUROPA (302) s pacientmi s KCHS (a teda základnou liečbou viacerými liekmi) bolo zníženie TK (-5/-2 mmHg) ACE inhibítormi (perindopril s možným pridaním indapamidu) v porovnaní s placebom, sprevádzané prospešnými účinkami na KV systém nezávisle od začiatkových hodnôt TK. V štúdiu ACTION u pacientov s angínou pectoris mierne zníženie TK pomocou nifedipínu s pomalým uvoľňovaním, ktorý sa pridal k iným liekom, takisto redukovalo výskyt KV príhod v porovnaní s placebom, hoci iba v podskupine s hypertenziou pri vstupe (303, 304). Zníženie KV príhod sa pozorovalo v štúdiu CAMELOT u pacientov s KCHS, u ktorých pridaný amlodipín znížil v porovnaní s placebom TK o niekoľko mmHg (305). Prekvapivo iná štúdia s pacientmi s KCHS a s podobnými rozdielmi TK, nezistila nijaký priaznivý účinok ACEI v porovnaní s placebom (306). Podobný prístup sa použil na štúdium nových liekov, ako sú antagonisti angiotenzinových receptorov. V štúdiu SCOPE (307) u starých hypertonikov (vek > 70 rokov) kandesartan, inhibítormi angiotenzinových receptorov, často pridávaný k diuretikum, mierne, ale viac ako placebo znížil TK, ktoré sa podávalo ku konvenčnej terapii založenej na diuretikum (rozdiel 3,2/1,6 mmHg) so signifikantnou sprievodnou redukciou nefatálnej CMP. V štúdiách RENAAL a IDNT s pacientmi s hypertenziou, diabetom 2. typu a nefropatiou pridaním antagonistu angiotenzinového receptora losartanu (308) a irbesartanu (309) k viacerým antihypertenzívam spomalilo progresiu renálneho ochorenia (primárny cieľový bod) bez signifikantného prospešného účinku na väčšinu sekundárnych KV cieľových bodov, na hodnotenie ktorých však neboli štúdie dostatočne silné. Keď boli tieto dve štúdie súčasťou metaanalý-

zy, v skupine liečenej antagonistami angiotenzinového receptora sa zistilo signifikantné zníženie KV morbidít (310). Na záver možno uviesť, že zníženie TK antagonistami angiotenzinového receptora prináša takisto prospech.

4.3 Štúdie založené na príhodách porovnávajúce viac alebo menej intenzívne zníženie tlaku krvi

Väčšina dostupných informácií ešte stále pochádza z najväčšej štúdie tohto typu, štúdie HOT (311), ale takisto sú dostupné údaje z menších štúdií, väčšinou s diabetikmi. Údaje z piatich štúdií, spolu okolo 22 000 pacientov, sa zahrnuli do metaanalýzy Kooperácie riešiteľov štúdií s antihypertenzívnou liečbou (BPLTT – Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' collaboration) (292, 296) a výsledky ukázali signifikantné prospechy z intenzívnejšieho zníženia TK pri zahrnutí CMP a veľkých KV príhod, najmä u diabetikov. Ďalšie informácie možno získať z recentných placebom kontrolovaných štúdií (pozri vyššie), v ktorých placebová skupina často dostávala o málo menej intenzívnu antihypertenzívnu liečbu. Nepriame dôkazy možno získať zo štúdií ako je HDFP (312), ktorá porovnávala aktívnu liečbu s rozličnou intenzitou a nedosiahla rovnaké hodnoty TK v liečebných ramenách. Nižší TK bol sprevádzaný prinajmenšom trendom k menšiemu počtu CMP (pozri stať 4.4).

4.4 Štúdie založené na príhodách porovnávajúce rozličné druhy aktívnej liečby

Po publikovaní Odporúčaní ESH/ESC v roku 2003, Kooperácia riešiteľov štúdií s antihypertenzívnou liečbou „BPLTT – Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' collaboration“ (292) publikovala veľkú metaanalýzu štúdií, ktoré porovnávali aktívne režimy (220, 222, 313 – 327). Túto metaanalýzu sme zobrali ako základ pre nasledovnú diskusiu. Diskutovali sme takisto o výsledkoch posledných štúdií, ktoré sa do metaanalýzy BPLTT nezahrnuli a kriticky sme sa venovali niektorým z problémov vo viacerých týchto štúdiách, tak ako aj pri rôznych typoch analýz (328, 329).

Tieto štúdie poskytujú dôležitú informáciu o relatívnej účinnosti rôznych tried antihypertenzív, ale ich priama interpretácia je často ťažká, pretože nemožno získať porovnateľné hodnoty TK pri rozličných druhoch liečby. Rozdiely sú obvykle malé, ale aj malé rozdiely v TK môžu byť sprevádzané veľkými rozdielmi vo výsledku (273, 274) a štatistické posúdenie nedokonale odstraňuje nedostatky z nespĺnenia požiadaviek protokolu. Metaregresné analýzy môžu poskytnúť informáciu, ktorá berie do úvahy rozdiely v účinkoch na TK, ak sa pochopí, že homogenita štúdií zahrnutých do metaregresnej analýzy je ešte nižšia než homogenita pri klasických metaanalýzách. Štúdie porovnávajúce rozličné lieky vlastne porovnávajú terapeutické režimy iba na začiatku podávania liekov, pretože väčšina randomizovaných pacientov končí na kombinovanej liečbe zahrňujúcej lieky podobne distribuované v porovnávaných skupinách.

4.4.1 Kalciové antagonisty oproti tiazidovým diuretikám a betablokátorom

Nedávna metaanalýza deviatich štúdií, ktoré porovnávajú kalciové antagonisty s konvenčnými liekmi, spracovala údaje od vyše 68 000 pacientov (292). Kalciové antagonisty znižovali TK podobne alebo s nepatrnými rozdielmi a pomer šancí (odds ratio) vyjadrujúci možný prospech kalciových antagonistov nad konvenčnými liekmi blízky číslu jeden a nesignifikantný pre celkovú mortalitu, KV mortalitu, všetky KV príhody a IM. Kalciové antagonisty poskytli o málo lepšiu ochranu pred CMP, ale poukázali na zníženie schop-

nosť v porovnaní s konvenčnou liečbou ochrániť pred SZ. Výsledky boli podobné, ak diabetikov i nediabetikov analyzovali oddelene (296). Štúdia ASCOT nedávno poskytla ďalšie informácie o porovnaní účinnosti liečby začatej buď kalciovým antagonistom (amlodipín), alebo konvenčným liekom (330). Štúdia INVEST, ktorá nebola v metaanalýze zahrnutá, takisto ukázala rovnakú incidencia KV príhod u pacientov s KCHS, u ktorých sa liečba začala kalciovým antagonistom (verapamil, často v kombinácii s ACEI) alebo s betablokátorom (atenolol, často kombinovaný s diuretikom) (331). Liečba s amlodipínom o málo znížila TK, ktorý sprevádzalo významné zníženie CMP, KV mortality a mortality zo všetkých príčin. Tak ako vo väčšine štúdií väčšina pacientov v štúdiu ASCOT dostávala kombinovanú liečbu (kalciový blokátor s ACEI oproti betablokátoru s tiazidovým diuretikom).

4.4.2 ACE inhibítory oproti tiazidovým diuretikám a betablokátorom

Analýza Kooperácie riešiteľov štúdií s antihypertenzívnou liečbou BPLTT zahŕňala šesť štúdií s celkovým počtom asi 47 000 randomizovaných pacientov, u ktorých sa porovnávali ACEI s diuretikami a betablokátorami (292). Pomer šancí (pravdepodobnosti), vyjadrujúci možné prospechy z liečby ACEI oproti konvenčnej liečbe, bol veľmi blízky číslu jeden a nesignifikantne lepší pre celkovú mortalitu, všetky KV príhody, KV mortalitu a koronárnu chorobu srdca. Zistili sa však nesignifikantné trendy smerom k menej účinnej ochrane ACEI, pokiaľ ide o CMP a kongestívne SZ. Pri metaanalýze, ktorá oddelene hodnotila diabetikov a pacientov bez diabetu (296), sa zistili nesignifikantné rozdiely v pomeroch šancí pre všetky KV príhody, ako aj KV príhody so špecifickou príčinou. Treba uviesť, že štúdie porovnávajúce ACEI s diuretikami vždy neposkytli úplne vhodné výsledky. V druhej Austrálskej štúdiu s TK (Australian blood pressure study) (327) mali hypertonici randomizovaní k ACEI nižší počet KV príhod v porovnaní s randomizovanými ku tiazidovým diuretikám, hoci rozdiel bol malý, zrejme iba u mužov, a významný iba pri zahrnutí rekurujúcich príhod. V štúdiu ALLHAT (322) sa u hypertonikov liečených chlortalidonom pri porovnaní s pacientami randomizovanými k liečbe ACEI lizinoprilom ukázala podobná incidencia KCHS (primárny cieľový ukazovateľ), avšak SZ i CMP boli významne nižšie v skupine liečenej diuretikom (v ktorej sa takisto zistilo väčšie zníženie TK).

4.4.3 ACE inhibítory oproti kalciovým antagonistom

Porovnania týchto dvoch tried antihypertenzív v metaanalýze Kooperácie riešiteľov štúdií s antihypertenzívnou liečbou BPLTT sú založené na údajoch od takmer 26 000 pacientov, ktorí sa zúčastnili šiestich štúdií (292). Výsledky ukazujú pomer šancí vyjadrujúci relatívne prospechy dvoch režimov liečby blízky číslu jeden a nesignifikantný pre všetky koronárne príhody, KV mortalitu, celkovú mortalitu, ako aj koronárnu chorobu srdca. Ochrana proti CMP však na druhej strane bola významne účinnejšia pri liečbe kalciovými antagonistami, kým ochrana pred SZ bola lepšia pri liečbe ACEI.

4.4.4 Antagonisty angiotenzínového receptora oproti iným liekom

Antagonisty angiotenzínového receptora sa oproti iným antihypertenzívam porovnávali v piatich štúdiách. Použitie rôznych porovnaní sťažilo metaanalýzu týchto štúdií. V štúdiu LIFE (332) s vyše 9 000 hypertonikmi s elektrokardiograficky detekovanou hypertrofiou LK sa priemerný TK znížil rovnako, či sa liečba začala losartanom alebo betablokátorom atenololom. Počas približne pia-

tich rokov sledovania pacientov liečených losartanom sa ukázalo významné 13 % zníženie veľkých KV príhod (primárny cieľový bod) bez rozdielu v incidencii IM, ale s 25 % rozdielom v incidencii CMP. Významné zníženie nefatálnej CMP (hoci nie v primárnom cieľovom ukazovateli) sa dosiahlo v štúdiu SCOPE u starých pacientov, u ktorých kandesartan znížil TK o málo viac než pri placebe a obvyklej liečbe (307).

V štúdiu MOSES (333) s približne 1 500 hypertonikmi s predchádzajúcou cerebrovaskulárnou príhodou sa porovnávala liečba začatá buď eprosartanom, alebo kalciovým antagonistom nitrendipínom. Počas sledovania trvajúceho priemerne 2,5 roka sa pri podobnom poklese TK KV príhody významne znížili v skupine liečenej eprosartanom, kým incidencia CMP klesala, iba ak sa hodnotili opakujúce rekurujúce CMP u toho istého pacienta. V štúdiu JIKEI HEART (334) s vyše 3 000 japonskými liečenými hypertonikmi s vysokým rizikom pre spracovanú koronárnu chorobu srdca, SZ, diabetes alebo viaceré RF, pridanie valsartanu znížilo TK zo 139/81 mmHg na 132/78 mmHg. Počas liečby trvajúcej tri roky sa takisto zaznamenalo značné zníženie incidencie CMP (40 %) v porovnaní so skupinou, v ktorej sa o málo vyššie hodnoty TK (132/78 mmHg) dosiahli pridaním iných liekov ako antagonistov angiotenzínového receptora. V štúdiu VALUE (335) bolo viac než 15 000 vysokorizikových hypertonikov randomizovaných k liečbe buď valsartanom, alebo amlodipínom. Počas sledovania trvajúceho päť rokov sa ukázalo, že pacienti liečení amlodipínom mali o málo nižší TK ako pacienti liečení valsartanom. Incidencia kardiálnych príhod a smrti (primárny výsledok) sa medzi dvoma skupinami významne neodlišovala, ale v amlodipínovej skupine sa zistilo významné zníženie IM a nesignifikantný trend smerom k nižšej incidencii CMP; na druhej strane riziko SZ sa zmiernilo vo valsartanovej skupine. Zoskupenie údajov ukázalo, že prospechy týkajúce sa antagonistov angiotenzínového receptora pri prevencii SZ sú osobitne veľké u diabetikov, ale pri malom počte pozorovaní (296).

Nedávne tvrdenie, že antagonisty angiotenzínového receptora by mohli poskytnúť menšiu ochranu pred IM než iné antihypertenzíva (336), však nedávno publikované metaanalýzy nepotvrdili a ukázali, že incidencia myokardiálneho infarktu je rovnaká ako pri iných liekoch (337, 338). Priame porovnania medzi celkovými a špecifickými prospešnými účinkami antagonistov angiotenzínového receptora a ACEI (t. j. liekov, ktoré špecificky pôsobia proti KV účinkom renín-angiotenzínového systému) pri hypertenzii nie sú dostupné, preto nadobúdajú výsledky prebiehajúcej veľkej štúdie s vysokorizikovými hypertonikmi a normotonikmi randomizovanými k ramiprilu alebo telmisartanu (ONTARGET) veľký význam (339). Porovnávacie randomizované štúdie so SZ alebo u pacientov po IM s dysfunkciou LK nepreukázali významné rozdiely medzi terapiami v incidencii CMP, veľkých koronárnych príhod a SZ u pacientov liečených buď ACEI, alebo antagonistami angiotenzínového receptora (340 – 342). Nedávna metaregresná analýza Kooperácie riešiteľov štúdií s antihypertenzívnou liečbou BPLTT ukázala, že blokátory angiotenzínového receptora mali na koronárne príhody tie isté prospešné účinky závislé od zníženia TK, ako ACEI, hoci tieto môžu mať od TK tiež nezávislý malý účinok (329).

4.4.5 Štúdie s betablokátorami

Prospech z betablokátorov v porovnaní s inými antihypertenzívami bol nedávno spochybnený na základe výsledkov dvoch veľkých randomizovaných štúdií LIFE (332) a ASCOT (330), ktoré ukázali nadradenosť antagonistu angiotenzínového receptora a kalciového antagonistu nad liečbou betablokátorom, pokiaľ ide o CMP (LIFE) alebo CMP a mortalitu (ASCOT). Tieto dve veľké štúdie veľmi

ovplyvnili nedávnú metaanalýzu (343), ktorá dospela k záveru, že terapia iniciovaná betablokátorom je pri prevencii CMP podradená ostatným antihypertenzívam, ale nie pri prevencii IM a znížení mortality. NICE (the National Institute for Health and Clinical Excellence) v Spojenom kráľovstve na základe podobnej metaanalýzy odporúča používanie betablokátorov iba ako antihypertenzíva štvrtej línie (344). Tieto závery treba brať s opatrnosťou, ale takisto s kritickým pohľadom. Obe štúdie LIFE i ASCOT mali dizajn s včasnou kombinovanou liečbou, takže veľká väčšina pacientov randomizovaných k liečbe betablokátorom dostávala kombináciu betablokátoru s tiazidom. Podobná kombinácia sa často použila v skupine liečenej chlortalidonom v štúdiu ALLHAT (322), ktorá zlyhala v zatriedení podradenosti tejto kombinácie dokonca pri prevencii CMP. Štúdia INVEST (331) sledovala liečebnú stratégiu založenú na začiatkom podávaní betablokátoru a následne prídania u väčšiny pacientov tiazidového diuretika. Incidencia všetkých KV príhod a príhod so špecifických príčin bola rovnaká ako pri liečbe začatej kalciovým antagonistom verapamilom nasledovným prídanim ACEI trandolaprilu. Nedávna metaanalýza ukázala, že pri porovnaní s placebom liečba betablokátorom signifikantne znížila počet CMP (297). Toto zistenie nasvedčuje, že podradenosť kombinácie betablokátorov s tiazidom, ako zistila v štúdiu ASCOT, môže spôsobiť menšie zníženie TK (330), najmä centrálného TK (166), čo sa v tejto štúdiu pri danej kombinácii vyskytlo.

Napriek tomu, že kombinácia betablokátoru a tiazidu sa pevne, dôsledne nespájala s metabolickými poruchami a novovzniknutým diabetom (pozri stať 4.5.5) môže mať špecifické kontraindikácie u pacientov s predispozíciou k diabetu. V každom prípade, uvedená metaanalýza štúdií s betablokátorami (297, 343) dobre ilustrovala ťažkosti prítomné i v mnohých nedávnych štúdiách, v ktorých kombinovaná liečba hatila prisúdenie prospechu alebo poškodenia ku každej jednotlivej zložke liečby osobitne.

4.4.6 Závery

Prirovnávajúce randomizované štúdie ukazujú, že pre rovnaké zníženia TK sú rozdiely v incidencii KV morbidít a mortality medzi rôznymi triedami liekov malé, čo posilňuje záver, že ich prospech závisí od zníženia TK *per se*. Kvôli zlyhaniu niekoľkých komparatívnych štúdií znížiť TK v tom istom rozsahu v dvoch aktívnych liečebných ramenách sa zrealizovala metaregresná analýza, pri ktorej sa vzali do úvahy rozdiely v dosiahnutom TK. Napriek niektorým obmedzeniam tohto postupu, všetky nedávne metaregresné analýzy (292, 328, 329) zdôraznili dôležitú úlohu zníženia TK pre všetky príhody so špecifickou príčinou s výnimkou SZ: kedykoľvek sa systolický TK znížil o 10 mmHg, nezávisle od použitého lieku, CMP, ako aj koronárne príhody sa značne zredukovali (328, 329). Tieto metaanalýzy takisto naznačujú, že niektoré antihypertenzíva môžu uplatniť niektoré špecifické prospešné účinky nezávislé od TK (t. j. zníženie počtu príhod bez rozdielu v TK) – kalciové antagonisty na CMP a ACEI na koronárne príhody. Tento účinok je menší (5 – 10 %) než dominantný ochranný účinok zníženia TK. Na druhej strane jednotlivé štúdie a ich metaanalýzy (292, 296) sa zhodujú v potvrdení menšej ochrany kalciových antagonistov v porovnaní s kombináciou diuretikum/betablokátor, ACEI a antagonistami angiotenzínového receptora pri prevencii novovzniknutého SZ nezávisle od možných rozdielov v TK pri liečbe. Novovzniknuté SZ možno často ťažko diagnostikovať a pri podaní kalciových antagonistov môžu vzniknúť edémy členkov v dôsledku vazodilatácie. Diuretiká nemusia ochrániť pred novovzniknutým SZ, ale môžu iba maskovať jeho symptómy (3, 345, 346). Preto nedávne štúdie, ako napríklad VALUE (335), považovali za vhodný cieľový ukazovateľ

iba hospitalizáciu na SZ, aby tak poskytli presvedčivý dôkaz o obmedzenom protektívnom účinku kalciových antagonistov na vývoj tohto klinického stavu v porovnaní s antagonistami angiotenzínového receptora. Je opodstatnené predpokladať, že prevenciu humorálnych vplyvov pri SZ možno rozdielne ovplyvniť rôznymi antihypertenzívami, čo môže zohrávať podstatnú priamu úlohu. Dokonca aj za týchto podmienok zostáva znížovanie TK pravdepodobne rozhodujúce, pretože u pacientov s hypertenziou a KCHS v štúdiu ACTION si pokles TK o 14,6/7,6 mmHg v randomizovanej skupine k liečbe nifedipínom s pomalým uvoľňovaním v porovnaní s placebom spôsobilo s 38 % zníženie výskytu hospitalizácií pre SZ (304).

4.5 Randomizované štúdie založené na intermediárnych cieľových ukazovateľoch

Možnosť klinicky relevantných rozdielov v prospešných účinkoch rôznych tried antihypertenzív by sa nemala skúmať iba v štúdiách založených na príhodách. Subklinické orgánové postihnutie sa objavuje oveľa skôr než príhody a môže byť vnímavejšie (citlivejšie) k špecifickým účinkom rozličných antihypertenzív (274). Preto sú randomizované štúdie so subklinickým orgánovým postihnutím ako cieľovým ukazovateľom predmetom nasledujúcej diskusie.

4.5.1 Srdce

Veľa štúdií pokračovalo v testovaní účinkov rôznych antihypertenzív pri hypertenzii s hypertrofiou LK väčšinou stanovenej echokardiograficky, ale iba málo z nich dodržiavalo prísne kritériá, aby výsledky boli hodnoverné. Keďže štúdie s hypertoniemi s hypertrofiou LK nemožno kontrolovať placebom, ale musia porovnávať aktívnu liečbu: 1. Nevyhnutné je zaradiť veľký počet pacientov, aby sa zaistila dostatočná sila na zistenie pravdepodobne malých rozdielov medzi terapiami. 2. Liečba musí trvať najmenej 9 – 12 mesiacov. 3. TK sa musí pri porovnávaných liečbach rovnako znížiť a 4. Musia sa prijať špeciálne opatrenia, aby sa zabránilo zníženiu regresii k priemeru a predpojatosti pri nezaslepenom poradí hodnotenia (347, 348). Pre limitáciu mnohých štúdií, metaanalýzy nemôžu poskytnúť nesporný dôkaz o výhodách špecifických liekových skupín (349).

Hodnovernejšie informácie poskytujú veľké a primerane dizajnované štúdie. Tri z nich (350 – 352) ukázali rovnakú regresiu pri ACEI (lizinopril, enalapril a fosinopril) a kalciových antagonistoch (amlodipín, nifedipín a amlodipín), jedna štúdia (347) preukázala rovnakú regresiu pri kandesartane (antagonista angiotenzínových receptorov) a enalapriľe (ACEI) a ďalšia štúdia (353) rovnakú regresiu masy LK pri terapii kalciovým antagonistom lacidipínom a betablokátorom atenololom. Niekoľko štúdií (354 – 356) ukázalo väčšiu regresiu s niekoľkými antagonistami angiotenzínových receptorov (valsartan, irbesartan a losartan) než pri betablokátoroch (atenolol vo všetkých štúdiách) a tento záver bol ešte posilnený veľkou echokardiografickou podštúdiou štúdie LIFE, ktorá zahrňala 960 pacientov a potvrdila signifikantne väčší ústup hypertrofie LK pri losartane než pri atenolole (357). Dve ďalšie veľké štúdie porovnávali fixnú kombináciu ACEI a diuretika (perindopril-índapamid) s betablokátorom atenololom alebo s ACEI enalaprilom. Kombinovaná liečba vyvolala väčší ústup masy LK spolu s nižším znížením TK (358, 359), čo významne korelovalo s väčším znížením centrálného TK (360). Ďalšie infomácie poskytli dve štúdie s magnetickou rezonanciou, v ktorých sa hodnotila masa LK. V relatívne rozsiahlej štúdiu (361) sa zistilo, že antagonist aldosterónu eplerenón a ACEI enalapril sú rovnako účinné a ich kombinácia je ešte účinnejšia než oba lieky osobitne (ale s väčším znížením TK). Menšia

štúdiá porovnávala antagonistu angiotenzínových receptorov (telmisartan) s betablokátorom s alfablokujúcim účinkom (karvedilol) a zistila signifikantne väčší účinok pri telmisartane pri rovnakom znížení 24-hodinového TK (362).

Informácie z adekvátnych štúdií ukazujú, že zníženie TK ktorýmkoľvek liekom alebo liekovou kombináciou môže mať za následok ústup zväčšenej masy LK. Rovnako účinné sú ACEI, antagonisti angiotenzínového receptora a kalciové blokátory a pravdepodobne aj antagonisti aldosterónu, pričom antagonisti angiotenzínového receptora sú nadradené betablokátorom. Pokiaľ ide o diuretiká, iba jediná štúdiá s adekvátnou silou (363) preukázala signifikantnú účinnosť indapamidu; tá istá štúdiá takisto ukázala nadradenosť indapamidu nad ACEI ACE enalaprilom. Toto je jediná štúdiá, v ktorej ACEI nespôsobil zníženie masy LK, takže nemožno urobiť žiadne závery týkajúce sa porovnania účinnosti diuretík s ACEI pri regresii hypertrofiie LK.

Nedávne štúdie poskytli ďalšiu klinicky užitočnú informáciu: dve dlhodobé štúdie (353, 357) ukázali, že regresia hypertrofiie LK dosahuje maximum o 2–3 roky. Veľká štúdiá LIFE bola schopná ukázať, že liečbou navodená regresia masy LK sa významne a nezávisle spoja so znížením počtu KV príhod, CMP a mortality zo všetkých príčin (57), čím sa potvrdili závery z iných dlhodobých observačných štúdií (61, 364, 365).

Záujem o fibrotickú zložku hypertrofiie LK vzrástol dostupnosťou neinvasívnych metodík: dve nedávne randomizované kontrolované štúdie zaoberajúce sa regresiou hypertrofiie LK (356, 347) boli reanalyzované technikou echorefektivity a zistili, že antagonista angiotenzínových receptorov losartan je v znížení indexu echorefektivity myokardiálnej fibrózy (217, 366) výraznejšie účinnejší než betablokátor atenolol (219), a kandesartan je rovnako účinný ako ACEI enalapril (367). Biochemické ukazovatele fibrózy, napríklad propeptid prokolagénu (typy I a III), klesajú u pacientov liečených losartanom, ale nie atenololom (219), čo ďalšia štúdiá nepotvrdila (368). V dvoch porovnávacích štúdiách poklesli natriuretické peptidy pri terapii losartanom a vzrástli pri terapii atenololom (356, 369), čo svedčí o opačných účinkoch na poddajnosť LK.

Z elektrokardiografických štúdií existujú dôkazy o odlišných účinkoch rôznych antihypertenzív na hypertrofiu LK. Štúdiá LIFE preukázala, že losartan mal významnejší účinok ako atenolol na regresiu elektrokardiografických ukazovateľov hypertrofiie LK (370), čo súčasne potvrdila echokardiografická podštúdiá (357). Zmenšenie elektrokardiografických znakov hypertrofiie pri liečbe sa signifikantne spájalo s nižšou KV morbiditou a mortalitou (195). V dvoch menších štúdiách sledujúcich vplyv na EKG znak hypertrofiie LK bol iný antagonista angiotenzínových receptorov irbesartan účinnejší než atenolol (371) a ACEI enalapril účinnejší ako kalciový blokátor nisoldipín (372).

Oveľa menej informácií máme o účinkoch rôznych antihypertenzív na poruchy diastolickej funkcie, ktorá sa vyskytuje práve u hypertonikov, ale nie vždy sa spája s hypertrofiou LK (210). Dve štúdie, ktoré poukázali na väčší ústup masy LK pri liečbe antagonistami angiotenzínových receptorov (losartan, irbesartan) než pri atenolole, neboli schopné ukázať rozdielne účinky porovnávaných režimov liečby pomocou echokardiografického hodnotenia diastolickej funkcie (356, 373), ale ani jedna nevyžadovala zaradenie pacientov so znakmi diastolickej dysfunkcie. V súčasnosti prebiehajú veľké štúdie, ktoré majú ako primárny cieľový ukazovateľ diastolickej dysfunkciu LK.

Nedávno sa pozornosť sústredila na echokardiografické meranie veľkosti ľavej predsene, ako častého korelátu hypertrofiie LK (374) a prediktora KV príhod (375) súčasne s dokazovaním, že an-

tihypertenzíva majú rôzny účinok na vznik fibrilácie predsiení (376). Dve veľké štúdie s hypertenziou ukázali (377, 378), že blokátory angiotenzínového receptora (losartan a valsartan) sa spájajú s nižšou incidenciou novo vzniknutej fibrilácie predsiení v porovnaní betablokátorom atenololom a kalciovým antagonistom amlodipínom. Nižší výskyt novovzniknutej fibrilácie predsiení sa takisto pozoroval v troch štúdiách so SZ, keď ACEI enalapril (379) alebo antagonisti angiotenzínového receptora, kandesartan (380) a valsartan, (381) sa porovnávali s placebom ako pridanou terapiou. V štúdií LIFE pokles incidencie fibrilácie predsiení koreloval s regresiou hypertrofiie LK (382). Menšie štúdie sa venovali účinkom antagonistov angiotenzínového receptora na rekurujúcu fibriláciu predsiení u pacientov s predchádzajúcimi epizódami arytmie. Zaznamenali sa priaznivé účinky irbesartanu voči placebo (383) a losartanu oproti amlodipínu (384), lieky sa v oboch prípadoch pridali k amiodarónu. Takže existuje silný dôkaz o priaznivom účinku antagonistov angiotenzínových receptorov v porovnaní s betablokátorami, kalciovými antagonistami alebo placebom. Nie sú dostupné žiadne porovnávacie údaje medzi antagonistami angiotenzínového receptora a ACEI. Tu viac informácií možno očakávať z práve prebiehajúcich štúdií (385).

4.5.2 Arteriálna stena a ateroskleróza

Metaanalýzy štúdií, ktoré ako cieľový ukazovateľ použili hrúbku intimy/medie karotickej tepny (386), sa robia ťažko, keďže medzi štúdiami existujú značné rozdiely: časť z nich nemá dostatočnú štatistickú silu na zhodnotenie malých rozdielov medzi meraniami, iné nepoužili vnútorné kontroly na zabránenie predpojatosti a znížovania priemeru, iné použili spoločnú karotídu ako jediný cieľový bod (index vaskulárnej hypertrofiie), a preto ich iba ťažko možno analyzovať spolu s tými, ktoré použili zložený cieľový ukazovateľ, zahrňujúca bifurkáciu a/alebo vnútornú a. carotis (hodnovernejší ukazovateľ aterosklerózy).

Ak sa pracovalo so spoločnou karotídou, ani jedna z troch štúdií s aktívnou liečbou oproti placebo, nenašla väčšiu účinnosť ACEI (387, 388) alebo betablokátorov (389). Porovnanie rôznych antihypertenzív neukázalo odlišný účinok ACEI oproti tiazidovým diuretikám (390), ale ukázalo väčší účinok rôznych kalciových antagonistov oproti tiazidom (391), betablokátorom (220, 221) a ACEI (392). Teda súčasné dôkazy naznačujú, že kalciové antagonisy môžu mať väčší účinok na zhrubnutie (pravdepodobne hypertrofia) karotídy pri hypertenzii než ostatné antihypertenzíva.

Pokiaľ zložený cieľový ukazovateľ (zhrubnutie intimy/medie karotídy zahŕňa bifurkáciu a/alebo vnútornú karotídu – pravdepodobný ukazovateľ aterosklerózy), placebo kontrolované štúdie ukázali väčší účinok aktívnej liečby kalciovým antagonistom (393) a ACEI (394) a betablokátorom (389), čo možno naznačuje antiaterosklerotický účinok zníženia TK. Porovnanie rozličných antihypertenzívnych režimov, ktorými sa dosahujú podobné hodnoty TK, ukázalo väčšie účinky kalciových antagonistov než hydrochlórtiazidu (395), chlórtafidónu (222) a atenololu (220, 221), nedávna štúdiá však ukázala väčší účinok ACEI než tiazidového diuretika (390). Štúdiá ELSA (220, 221) zistila, že menšia progresia zhrubnutia intimy/medie karotickej artérie sa zhoduje s menšou progresiou a väčšou regresiou množstva plakov pri terapii lacidipínom v porovnaní s atenololom. Avšak zloženie steny karotídy vyšetrovanej pomocou echorefektivity (396), histologicky kontrolovanej, nepreukázalo signifikantne odlišné zmeny vyvolané lacidipínom alebo atenololom (397). Zdá sa, že existujú dostačujúce dôkazy o tom, že progresiu aterosklerózy v karotíde možno oddialiť znížením TK, avšak kalciové

blokátory majú väčšiu účinnosť než diuretiká a betablokátory a ACEI väčšiu než diuretiká.

Hoci rýchlosť pulzovej vlny je validnou klinickou metódou na zhodnotenie rozťažnosti veľkých artérií, existuje však nedostatok adekvátnych štúdií skúmajúcich účinky samotnej antihypertenzívnej liečby a rôznych terapeutických režimov na tento vaskulárny parameter. Veľa štúdií bolo malých, nekomparatívnych a nerandomizovaných, a preto možno ťažko urobiť záver, či popisovaný pokles rýchlosti pulzovej vlny (a tým i tuhosti) bol v dôsledku poklesu TK, či špecifických vlastností liekov alebo regresie k priemeru.

Množstvo malých, placebo kontrolovaných relatívne krátkotrvajúcich (iba niekoľko týždňov) štúdií naznačilo, že niekoľko antihypertenzív môže skutočne priaznivo ovplyvniť rýchlosť pulzovej vlny (398), ale pozorovaný pokles by mohol byť dôsledkom zníženia TK. Tieto závery sú posilnené nedávnou štúdiou s viac či menej intenzívnym znížením TK, pričom významné zníženie rýchlosti pulzovej vlny sa našlo iba v intenzívnejšie liečenej skupine (399). Či rôzne lieky majú rôzne účinky, je ešte stále nejasné; štyri nedávne komparatívne štúdie poskytli protichodné výsledky (400 – 403) pravdepodobne v dôsledku nedostatočnej štatistickej sily každej štúdie.

4.5.3 Mozog a kognitívne funkcie

Existuje málo randomizovaných štúdií s antihypertenzívami, ktoré použili mozgovú léziu a kognitívnu dysfunkciu ako cieľové body (404). Jedna malá podštúdiá štúdie PROGRESS objasnila účinok zníženia TK na progresiu postihnutia bielej hmoty (vyšetrenie magnetickou rezonanciou) a ukázala v skupine liečenej perindoprilom a indapamidom významné zníženie priemerného celkového objemu nových lézií pri znížení TK o 11/4 mmHg v porovnaní s placebo (405).

Štúdie, ktoré skúmajú kognitívne funkcie ako cieľové ukazovatele, sa zahrnuli do nedávnej metaanalýzy (406). Tri štúdie s 13 143 pacientmi, ktorí sa vyšetrili pomocou testu na zhodnotenie mentálneho stavu (Mini Mental State Evaluation Test) (283, 407, 408), zistili malé, ale významné zlepšenie pri znížení TK (porovnanie oproti placebo) o -4,8/-2,6 mmHg. Päť štúdií so 717 pacientmi skúmalo účinok zníženia TK na testovanie logickej pamäte (409 – 413) a zistilo, že zníženie TK o 3,2/1,5 mmHg (oproti placebo) sa spájalo so významne lepšími výsledkami testovania okamžitých a oneskorených úloh. Na druhej strane štyri randomizované štúdie s 2 396 pacientami (409 – 412, 414), ktoré analyzovali percepčné spracovanie a sekvenčné schopnosti zistili, že priemerné zníženie TK o 17,1/7,0 mmHg sa spájalo s malým, ale významným skrátením testu. Teda je zrejme, že zníženie TK môže zlepšiť vykonávanie skríningových testov zameraných na demenciu a pamäť, čo ďalej podporuje úžitok antihypertenzívnej liečby na cerebrovaskulárnu morbiditu. Avšak zníženie TK nemusí priaznivo ovplyvniť výkonnosť percepčného spracovania a schopnosť (kapacitu) učiť sa, čo naznačuje, že rôzne kognitívne funkcie môžu rôzne ovplyvniť. Treba však zdôrazniť, že štúdie, ktoré nepreukázali prospech v percepčnom spracovaní a v testovaní schopnosti učiť sa, sa spájali s oveľa vyšším znížením TK, a tým nemožno vylúčiť účinok zodpovedajúci tvaru písmena J (406). Možno uzatvoriť, že je veľa štúdií testujúcich kognitívne funkcie pri aktívnej antihypertenzívnej liečbe s placebo, ale je málo štúdií, ktoré porovnávali rôzne režimy antihypertenzívnej liečby navzájom. Neexistuje teda žiadny dôkaz o tom, či jedno antihypertenzívum je prospešnejšie pri ochrane kognitívnych funkcií než druhé. Jediná placebo kontrolovaná štúdiá, ktorá zistila významné zníženie výskytu demencie, bola štúdiá s kalciovým antagonistom nitrendipínom (275, 407).

4.5.4 Renálna funkcia a ochorenie obličiek

Veľký počet randomizovaných štúdií skúmal účinky antihypertenzív na rozmanitosť cieľových ukazovateľov ochorenia obličiek, ako je mikroalbuminúria alebo proteinúria, miera glomerulovej filtrácie a renálne ochorenie v koncovom štádiu pri diabete, diabetická nefropatia, nediabetické renálne ochorenie alebo jednoduchá hypertenzia. Pri „horúcej“ diskusii o nedávnej metaanalýze (415 – 417) sa pre rozmanitosť klinických stavov a cieľových ukazovateľov, ako aj veľkosti a štatistickej sily štúdií, ukázalo, že skúmaný problém nie je ideálny pre metaanalýzy. Pravdepodobne najlepším spôsobom sú kritické prehľady dostupných údajov (418, 419).

Veľkým problémom je, či pri renálnom ochorení sa renálna funkcia lepšie zachová pri znížení TK pod hodnoty nekomplikovanej hypertenzie, t. j. skôr pod 130/80 mmHg než 140/90 mmHg. Hoci to všetky odporúčania uvádzajú (3, 30, 420), je dôležité poznamenať, že dôkazy zo štúdií, ktoré randomizovali pacientov s renálnym ochorením k viac či menej intenzívnej antihypertenzívnej liečbe, sú nedostačujúce. Dôkaz založený na dlhodobom sledovaní v rámci štúdie MDRD (421) ukazuje významné zmiernenie renálneho ochorenia v koncovom štádiu u randomizovaných pacientov s predominantne nediabetickou nefropatiou na hodnoty stredného TK < 92 mmHg (t. j. pod 120/80 mmHg) skôr než < 107 mmHg (t. j. pod 140/90 mmHg). V iných štúdiách randomizácia k týmto cieľom u pacientov s nediabetickou nefropatiou (318) alebo s diabetom (422) nebola sprevádzaná väčším zachovaním renálnej funkcie než randomizácia k o málo vyššiemu TK. V ďalšej štúdií s normotenznými diabetikmi neovplyvnilo zníženie TK < 120/80 mmHg pri liečbe valsartanom klírens kreatinínu viac, než menej intenzívna liečba s dosiahnutím hodnôt TK ľahko nad 120/80 mmHg, avšak práve pri agresívnej liečbe (423) sa priaznivo ovplyvnila exkrécia bielkovín do moču. V inej štúdií s nediabetickou nefropatiou nebolo ďalšie zníženie TK po pridaní kalciového antagonistu k ACEI (424) sprevádzané ďalším znížením incidencie renálneho poškodenia a proteinúrie v koncovom štádiu. Pozitívne údaje zo štúdie MDRD sú posilnené retrospektívnymi a observačnými, analýzami štúdie IDNT (425) a ešte 11 štúdiami s nediabetikmi s renálnym postihnutím, ktoré ukázali, že zníženie systolického TK prinajmenšom na 120 mmHg môže byť prospešné (426). Zbytočnou môže byť debata o cieľovej hodnote TK na ochranu obličkových funkcií u diabetikov z pohľadu dostupného dôkazu o prospechu intenzívneho zníženia TK u týchto pacientov dokonca pod 130/80 mmHg pri sledovaní KV príhod (311, 422, 427 – 429).

Vo veľkom počte randomizovaných štúdií sa skúmali nefroprotektívne vlastnosti antihypertenzív, najmä ACEI a antagonistov angiotenzínového receptora. Niekoľko placebo kontrolovaných štúdií ukázalo, že antagonisti angiotenzínového receptora, ACEI, alebo kombinácia nízkej dávky ACEI a diuretika odďaľujú progresiu renálneho ochorenia do koncového štádia alebo zabraňujú významnému vzostupu sérového kreatinínu a znižujú alebo zabraňujú mikroalbuminúrii alebo proteinúrii tak u pacientov s diabetickou, ako aj nediabetickou nefropatiou (308, 309, 428, 430 – 435). Antiproteínurický účinok oproti placebo sa potvrdil tiež pri užívaní spironolaktónu (436). Okrem jednej štúdie (430) vo všetkých ostatných placebo kontrolovaných štúdiách renálne účinky aktívnej liečby sprevádzalo o málo väčšie zníženie TK, ktoré môže byť, prinajmenšom čiastočne, zodpovedné za účinok na obličky. Ukázalo sa, že takisto kalciové blokátory (nitrendipín v štúdií SYST-EUR) lepšie ochraňujú renálnu funkciu než placebo (437).

Porovnanie rôznych aktívnych terapií poskytlo menej jasné výsledky. Dve štúdie, jedna u pacientov s proteinúriou pri diabetickej nefropatii (309), druhá pri nediabetickej nefropatii (317) ukázali pri

obličkovom ochorení v koncovom štádiu nadradenosť antagonistu angiotenzínového receptora alebo ACEI nad kalciovým antagonistom v oddialení koncového štádia obličkového ochorenia a signifikantné zníženie sérového kreatinínu, avšak post-hoc subanalýza štúdie ALLHAT ukázala u tých hypertonikov, ktorí mali zníženú renálnu funkciu na začiatku (ale proteinúria nebola známa) rovnakú incidenciu týchto cieľových ukazovateľov u pacientov liečených diuretikom, kalciovým antagonistom alebo ACEI (438). Štúdie skúmajúce zmeny glomerulovej filtrácie majú nekonzistentné výsledky, iba jedna štúdia preukázala v porovnaní s betablokátorom alebo kalciovým antagonistom (317, 318) signifikantne menší pokles pri ACEI, kým ostatné štúdie neboli schopné demonštrovať rozdielne účinky ACEI v porovnaní s kalciovým antagonistom (319, 422) alebo betablokátorom (316), alebo antagonistom angiotenzínového receptora (439) alebo – kalciového antagonistu spolu s diuretikami (438); rovnaký účinok kalciového antagonistu a diuretika tiež zistila iná štúdia (322).

Jasnejšie výsledky sa získali pri porovnávaní účinkov rôznych antihypertenzív na mikroalbuminúriu alebo proteinúriu. Blokátory angiotenzínového receptora sú účinnejšie v znížení vylučovania bielkovín do moču v porovnaní s betablokátorom (440) kalciovým antagonistom (441) alebo tiazidom (442) a antagonistom aldosterónu viac než kalciový antagonist (443) a ACEI viac než kalciový antagonist (432). Treba spomenúť aj rozdielne výsledky, keďže v troch štúdiách boli ACEI rovnako účinné ako kalciové antagonisty (319, 422, 444) alebo ako diuretikum v inej štúdií (445).

Predmetom záujmu je i niekoľko nedávnych štúdií, ktoré skúmali kombináciu antagonistu angiotenzínového receptora a ACEI (v porovnaní s monoterapiou). Štúdia COOPERATE referovala o zníženej progresii nediabetickej nefropatie pri kombinovanej liečbe v porovnaní s každou zložkou kombinovanej liečby v monoterapii bez rozdielu TK medzi liečebnými skupinami (446). Ďalšie štúdie však ukázali väčší antiproteinurický účinok pri kombinácii, ktorá väčšmi znižovala TK (447, 448). Pri titrovaní dávky ACEI na dosiahnutie toho istého zníženia TK ako pri kombinácii, sa nepozorovali žiadne rozdiely v antiproteinurickom účinku (449). Dostupné štúdie sa zaradili do nedávnej metaanalýzy (450), ktorá potvrdila väčší antiproteinurický účinok pri kombinovanej liečbe spojenjej s väčším znížením TK. Na druhej strane, dve malé štúdie naznačujú, že veľmi vysoké dávky antagonistov angiotenzínového receptora môžu mať signifikantne väčší antiproteinurický účinok než štandardná dávka, bez akéhokoľvek zvýšenia antihypertenzívneho účinku (451, 452). Tieto štúdie by sa mali potvrdiť väčšími štúdiami.

4.5.5 Novovzniknutý diabetes

Diabetes a hypertenzia sa často spájajú (453) a je známe, že ich kombinácia má neblahé následky (454). Obava, že niektoré antihypertenzíva môžu mať neželateľné metabolické účinky, urýchlila výskum (často post-hoc) incidencie novovzniknutého diabetu v štúdiách s antihypertenzívnou liečbou (455). Takmer všetky štúdie s antihypertenzívmi, ktoré použili ako cieľový ukazovateľ novovzniknutý diabetes, ukázali signifikantne vyššiu incidenciu u pacientov liečených diuretikami a/alebo betablokátorami v porovnaní s ACEI (313, 322, 327, 456) a antagonistami angiotenzínového receptora (307, 332, 457) alebo kalciovými antagonistami (315, 321, 322, 331). Nedávno sa ukázalo, že blokátory angiotenzínových receptorov (335) a ACEI (322) sa spájajú so signifikantne nižším počtom novovzniknutého diabetu než kalciové antagonisty. Nevedno, či lieky interferujúce s renín-angiotenzín-aldosterónovým systémom majú reálny antidiabetogénny účinok, alebo či im jednoducho chýba diabetogénny účinok, ktorý majú betablokátor a diuretiká

a v menšej miere i kalciové antagonisty (455, 458). Jediná placebo kontrolovaná štúdia s antihypertenzívnou liečbou zaznamenala vznik nového diabetu. Bola to štúdia SHEP, kde sa vyššia incidencia diabetu pozorovala v aktívne liečenom ramene (s diuretikom a často betablokátorom) (459). Podľa nedávnej metaanalýzy (460) sa podobné pozorovania dosiahli v štúdií MRC so staršími osobami (288), uvádza sa menšie množstvo novovzniknutého diabetu v placebovej skupine než v skupine s diuretikom či betablokátorom. Iné placebo kontrolované štúdie v podmienkach odlišných od hypertenzie (vysoké KV riziko, chronické srdcové zlyhávanie) takisto ukázali nižšiu incidenciu novovzniknutého diabetu u pacientov liečených ACEI (306, 461, 462) alebo antagonistami angiotenzínového receptora (463) než u pacientov liečených placebo, ale vo všetkých týchto štúdiách sa placebo (tak ako aj aktívna látka) pridalo k mnohým liekom, medzi ktorými na začiatku dominovali diuretiká a betablokátor a počas štúdie sa mohli meniť do neznámeho rozsahu. Ten istý skresľujúci faktor sťažuje interpretáciu recentného negatívneho nálezu v štúdií DREAM (464): v tejto štúdií sa podanie ramiprilu pacientom s porušenou glukózovou toleranciou nespájalo s nižšou následnou incidenciou diabetu než podávanie placebo. Takmer polovica pacientov v štúdií DREAM mala hypertenziu a jedna tretina dyslipidémiu a veľký počet dostával rôzne typy antihypertenzív a hypolipemík. Pri nedávnej metaanalýze 22 štúdií s vyše 160 000 účastníkmi (460) sa zistilo, že spojitosť antihypertenzív s novovzniknutým diabetom je najnižšia pri antagonistoch angiotenzínového receptora a ACEI, v poradí nasledujú kalciové blokátory a placebo, betablokátor a diuretiká.

Liečbou navodený novovzniknutý diabetes nemusí mať tie isté nežiaduce prognostické účinky ako „spontánne“ vzniknutý diabetes. Toto tvrdenie sa zakladá na pozorovaniach počas kontrolovaných štúdií. Pacienti, u ktorých sa vyvinul diabetes, nemali vyššiu morbiditu než tí pacienti bez novo vzniknutého diabetu (322). Známe je, že KV komplikácie nasledujú vznik diabetu s časovým posunom viac než 10 rokov, čo je dlhšie než sú možnosti kontrolovaných randomizovaných štúdií (465).

Observačné štúdie s dlhším časovým obdobím (16 – 30 rokov) ukázali signifikantne vyššiu incidenciu KV komplikácií u pacientov so vznikom diabetu počas antihypertenzívnej liečby najmä diuretikami a/alebo betablokátorami (466 – 470). Pozoruhodnou výnimkou je 14-ročné sledovanie v rámci štúdie SHEP (459), počas ktorého sa novo vzniknutý diabetes u aktívne liečených pacientov (chlórtalidón, prípadne plus atenolol) nespájalo so zvýšenou mortalitou. Limitáciou už uvedených štúdií s dlhým obdobím sledovania je, že mikrovaskulárne cieľové ukazovatele, t. j. komplikácie vysoko spojené s hyperglykémiou, sa nehodnotili. Sledovanie v dlhodobých štúdiách nemožno vykonávať pri kontrolovaných podmienkach a prekvapujúce faktory môžu byť časté a neznáme. Preto tvrdenie, že liečbou navodený a „spontánne“ vzniknutý diabetes môžu mať rôznu prognózu, nemožno potvrdiť, ani vyvrátiť. Pri chýbaní dôkazov vzbudzuje zvýšená incidencia diabetu v spojitosti s antihypertenzívmi záujem, ktorý by sa nemal ignorovať.

5. Terapeutický prístup

5.1 Kedy začať s antihypertenzívnou liečbou

Rozhodnutie, kedy začať s antihypertenzívnou liečbou by sa malo zakladať na dvoch kritériách: 1. Hodnote systolického a diastolického TK podľa klasifikácie uvedenej v **tabulke 1. 2**. Úrovni celkového KV rizika, čo je uvedené v **grafe 2**.

Všetci pacienti, u ktorých opakované merania TK preukážu hypertenziu 2. či 3. stupňa, sú definitívnymi kandidátmi na antihy-

pertenzívnu liečbu z dôvodu, ktorý bol uvedený v Odporúčaniach ESH/ESC z roku 2003 (3), že veľa placebom kontrolovaných štúdií ukázalo, že u pacientov s poklesom TK sa znížila incidencia KV chorobnosti a fatálnych príhod nezávisle od úrovne celkového rizika (t. j. stredné, vysoké a veľmi vysoké) (10, 23, 292, 471). Dôkaz pre prospech z liečby (medikamentóznej) hypertonikov 1. stupňa je nedostačujúci, keďže špecifické štúdie nepriniesli výsledok. Nedávny poznatok zo štúdie FEVER o ochrannom účinku zníženia systolického TK na hodnotu menšiu ako 140 mmHg radšej ako málo nad 140 mmHg aj u hypertonikov v strednom (moderate) riziku (301) podporuje odporúčanie osobitne antihypertenzívnu intervenciu pri systolickom TK ≥ 140 mmHg.

Všetkých hypertonikov s 1. až 3. stupňom hypertenzie treba hneď pri podozrení alebo potvrdení hypertenzie upozorniť na zmenu životného štýlu, kým rýchlosť začatia liečby závisí od stupňa celkového KV rizika. V štúdií VALUE sa v liečebnom ramene u vysoko rizikových hypertonikov, u ktorých sa kontrola TK o málo oneskorila, prejavila tendencia k väčšiemu počtu KV príhod (335). U hypertonikov v štúdií ASCOT (ktorí mali ďalšie RF, hoci celkové KV riziko bolo menšie než u pacientov v štúdií VALUE) sa prospešný účinok liečby spojený s lepšou kontrolou TK prejavil počas niekoľkých mesiacov (472). Preto na **obrázku 2** sa akceptuje kratší časový úsek na zhodnotenie indexu zmeneného životného štýlu, ako ho uvádzali minulé Odporúčania (3). Medikamentózna liečba by sa mala začať okamžite pri 3. stupni hypertenzie a rovnako aj pri 1. a 2. stupni, ak je celkové KV riziko vysoké alebo veľmi vysoké. U hypertonikov v 1. či 2. stupni so stredne závažným celkovým KV rizikom možno medikamentózne liečbu oddialiť o niekoľko týždňov a pri 1. stupni bez iných RF (nízke pripočítateľné riziko) o niekoľko mesiacov. Avšak, ak u týchto pacientov pri nefarmakologických

intervenciách je kontrola TK nedostačujúca, je potrebné začať s medikamentóznou liečbou spolu so zmenou životného štýlu.

Keď vstupný TK je v rozmedzí vysokonormálneho tlaku 130 – 139/85 – 89 mmHg, rozhodnutie o medikamentóznej liečbe závisí najmä od stupňa rizika. Pri diabete, anamnéze cerebrovaskulárneho, koronárneho ochorenia či ochorenia periférnych artérií randomizované štúdie (238, 300, 302, 305, 319) ukázali, že antihypertenzívna liečba sa spája so znížením KV fatálnych a nefatálnych príhod, hoci v dvoch iných štúdiách u pacientov s KCHS sa nijaký prospech zo zníženia TK nepreukázal (306) alebo zníženie výskytu KV príhod sa prejavilo len vtedy, ak začiatková hodnota TK bola v rozmedzí hypertenzných hodnôt (304). Dokázalo sa, že u diabetikov s proteinúriou sa zníženie TK na veľmi nízke hodnoty ($< 125/75$ mmHg) spája so znížením mikroalbuminúrie alebo proteinúrie (t. j. prediktorov renálneho poškodenia a KV rizika) (473) tak, ako aj so zníženou mierou progresie do závažnejšej proteinúrie. V tomto prípade, keď sú začiatkové hodnoty TK pod 140/90 mmHg, použijú sa lieky s priamym antiproteinurickým účinkom, ako sú blokátory renín-angiotenzínového systému (319, 474, 475). Potvrzuje to odporúčanie začať antihypertenzívnu medikamentózne liečbu (spolu s intenzívnymi zmenami životného štýlu) aj u pacientov, ktorí nemajú TK zvýšený, ale je v rozmedzí vysokého normálneho (a niekedy normálneho) za predpokladu, že je prítomné KV ochorenie alebo diabetes. Nie je jasné či podobný terapeutický prístup (t. j. intenzívna zmena životného štýlu v kombinácii s antihypertenzívnou liečbou) môže byť prospešný i u pacientov s vysokým normálnym TK, ktorí sú vysoko rizikovní pre prítomnosť troch a viac RF pre MS, alebo orgánové postihnutie, nie je jasné. Treba zdôrazniť, že prospektívne observačné štúdie ukázali, že jedinci s vysokým normálnym TK majú vyššiu incidenciu KV ochore-

Krvný tlak (mmHg)					
Iné rizikové faktory Orgánové postihnutie alebo ochorenie	Normálny STK 120 – 129 alebo DTK 80 – 84	Vysoký normálny STK 130 – 139 alebo DTK 85 – 89	1. stupeň STK 140 – 159 alebo DTK 90 – 99	2. stupeň STK 160 – 179 alebo DTK 100 – 109	3. stupeň STK 180 alebo DTK 110
Žiadne iné rizikové faktory	Žiadna intervencia	Žiadna intervencia	Zmena životného štýlu počas niekoľkých mesiacov, potom lieková terapia, ak nie je TK pod kontrolou	Zmena životného štýlu počas niekoľkých týždňov, potom lieková terapia, ak nie je TK pod kontrolou	Zmena životného štýlu + okamžitá medikamentózna terapia
1 – 2 rizikové faktory	Zmena životného štýlu	Zmena životného štýlu	Zmena životného štýlu počas niekoľkých týždňov, potom lieková terapia, ak nie je TK pod kontrolou	Zmena životného štýlu počas niekoľkých týždňov, potom lieková terapia, ak nie je TK kontrolovaný	Zmena životného štýlu + okamžitá medikamentózna terapia
3 rizikové faktory, metabolický syndróm alebo orgánové postihnutie	Zmena životného štýlu	Zmena životného štýlu + zväčšíť medikamentózne liečbu	Zmena životného štýlu + medikamentózna liečba	Zmena životného štýlu + medikamentózna liečba	Zmena životného štýlu + okamžitá medikamentózna terapia
Diabetes	Zmena životného štýlu	Zmena životného štýlu + medikamentózna liečba	Zmena životného štýlu + medikamentózna liečba	Zmena životného štýlu + medikamentózna liečba	Zmena životného štýlu + okamžitá medikamentózna terapia
Kardiovaskulárne alebo renálne ochorenie	Zmena životného štýlu + okamžitá medikamentózna terapia	Zmena životného štýlu + okamžitá medikamentózna terapia	Zmena životného štýlu + okamžitá medikamentózna terapia	Zmena životného štýlu + okamžitá medikamentózna terapia	Zmena životného štýlu + okamžitá medikamentózna terapia

Obrázok 2 Začatie s antihypertenzívnou liečbou
STK – systolický tlak krvi, DTK – diastolický tlak krvi

nia v porovnaní s ľuďmi s normálnym alebo optimálnym TK (7, 11, 33). Riziko vývoja hypertenzie je vyššie u osôb s vysokým normálnym, než u tých s normálnym alebo optimálnym TK, pri zvýšenom príspevku riziku (pri prítomnosti viacerých RF a MS) (31, 32, 69). Napokon, vznik hypertenzie sa môže o nejaký čas oddialiť podávaním antihypertenzíva (476). Proti týmto potenciálne priaznivým argumentom stoja negatívne výsledky štúdie DREAM (464), ktorá ukázala, že podávanie ramiprilu osobám s metabolickými poruchami (väčšinou pri vysokom normálnom krvnom tlaku, či hypertenzii 1. a 2. stupňa) napriek zníženiu TK signifikantne neoddiadlo vznik diabetu alebo neznižilo KV príhody. Žiaľ, štúdia DREAM nebola (dostatočne) výpovedná pre zhodnotenie účinkov na KV príhody a sú nevyhnutné dostatočne silné štúdie, aby objasnili tento dôležitý problém. Dovtedy osoby s vysokým KV rizikom v dôsledku iných faktorov než diabetes, ale s hodnotou TK stále vo vysokom normálnom rozmedzí, mali by intenzívne zmeniť životný štýl (vrátane ukončenia fajčenia) a TK treba starostlivo monitorovať kvôli relatívne vysokej možnosti progresie do hypertenzie (31, 32), ktorá bude potom vyžadovať medikamentóznú liečbu. Avšak lekári a pacienti môžu niekedy zvážiť antihypertenzívnu liečbu, najmä účinnejšiu v ochrane proti orgánovému poškodeniu, novo vzniknutej hypertenzii a novo vzniknutému diabetu. Opatrenia týkajúce sa zmeny životného štýlu a starostlivého monitoringu TK sú potrebné u osôb s normálnym TK a nízkym alebo miernym pridaným rizikom.

5.2 Ciele liečby (Panel 8)

Primárnym cieľom liečby hypertenika je dlhodobo dosiahnuť maximálne zníženie dlhodobého celkového rizika KV morbidity a mortality. Vyžaduje to liečbu všetkých zistených reverzibilných RF vrátane fajčenia, dyslipidémie, abdominálnej obezity alebo diabetu a vhodný manažment pridružených klinických stavov, ako aj liečbu zvýšeného TK *per se* (ako takého).

Panel 8 Vyjadrenie stanoviska: Ciele liečby

- U hypertenikov je primárnym cieľom liečby dosiahnutie maximálneho zníženia dlhodobého celkového rizika kardiovaskulárneho ochorenia
- Toto si vyžaduje liečbu zvýšeného TK ako takého (*per se*) a zároveň všetkých pridružených reverzibilných rizikových faktorov
- Krvný tlak by sa mal znížiť u všetkých hypertenikov aspoň pod 140/90 mmHg (systolický/diastolický) a k nižším hodnotám, ak je tolerovaný
- Cieľový krvný tlak by mal byť < 130/80 mmHg u diabetikov a u pacientov s vysokým alebo veľmi vysokým rizikom, teda u takých, ktorí majú pridružené klinické stavy (cievna mozgová príhoda, infarkt myokardu, renálna dysfunkcia, proteinúria)
- Napriek užívaniu kombinovanej liečby môže byť zníženie systolického TK < 140 mmHg obťažné a ešte viac, ak je cieľom hodnota < 130 mmHg. Prekážky možno očakávať u starých pacientov, diabetikov a všeobecne u pacientov s kardiovaskulárnym postihnutím
- Na ľahšie dosiahnutie cieľových hodnôt TK treba začať s antihypertenzívnou liečbou ešte pred vznikom signifikantného postihnutia kardiovaskulárneho systému

5.2.1 Cieľová hodnota tlaku krvi v celkovej populácii hypertenikov

Odporúčania ESH/ESC z roku 2003 (3) s istou rezervovanosťou odporúčali zníženie TK pod 140/90 mmHg u všetkých hypertenikov, keďže dôkazy zo štúdií o prospechu z dosiahnutia tohto cieľa boli obmedzené na pacientov s diabetom alebo predošlým KV ochorením a na post-hoc analýzu štúdie HOT (311), ktorá poukázala na najnižšiu incidenciu príhod pri hodnote TK okolo 138/83 mmHg. Na doplnenie údajov v odporúčaniach z roku 2003 (3) sa pridal nepriamy dôkaz z post-hoc analýz štúdií VALUE a INVEST, ktorý podporuje cieľ zníženia TK na < 140 mmHg. V štúdií VALUE (477) mali hypertenici „kontrolovaní“ pri liečbe (TK < 140/90 mmHg) signifikantne nižšiu incidenciu CMP, IM, SZ, ako aj KV morbidity a mortality než ostatní „nekontrolovaní“, nezávisle od ich antihypertenzívnej liečby. V štúdií INVEST (478) bol pomer nefatálnych a fatálnych KV príhod nižší u „kontrolovaných“, oproti „nekontrolovaným“ hypertenikom. Toto všetko je v súlade s výsledkami štúdií hypertenikov, ktorí dosiahli hodnoty TK < 140/90 mmHg, u ktorých bola KV morbidita a mortalita oveľa nižšia než u liečených, ale nekontrolovaných (479). Údaje získané mimo analýz randomizovaných štúdií treba interpretovať s opatrnosťou. Avšak treba zdôrazniť, že odporúčanie dosiahnuť cieľovú hodnotu TK pod 140/90 mmHg je teraz založené na priamych údajoch, keďže nedávna štúdia FEVER (301) ukázala, že hypertenici randomizovaní k aktívnej liečbe, ktorí dosiahli hodnoty TK 138,1/82,3 mmHg mali v porovnaní s pacientmi randomizovanými k placebo (ktorí zostali na hodnotách 141,6/83,9 mmHg) o 28 % nižší počet CMP, koronárnych príhod a KV mortality.

Existujú argumenty v prospech dosiahnutia hodnôt pod 140/90 mmHg, t. j. čím bližšie k optimálnemu TK, ak to pacient dobre toleruje. 1. Výsledky štúdie HOT (311) ukázali, že sa nezvýšilo KV riziko u pacientov randomizovaných do skupiny s najnižšími cieľovými hodnotami TK, zistenie, ktoré zodpovedá klinickej praxi, lebo stanovenie nižších cieľových hodnôt TK by umožnilo väčšiemu počtu osôb dosiahnuť aspoň tradičné ciele. 2. Observačné štúdie ukazujú priamy lineárny vzťah s KV príhodami pri hodnotách TK 115 – 110/75 – 70 mmHg bez dôkazu Fenoménu krivky v tvare písmena „J“ (7, 11). 3. Dôkaz, že dosiahnutie nižších cieľových hodnôt TK pri liečbe môže zvýšiť ochranu hypertenikov so zvýšeným rizikom, je uvedené ďalej.

5.2.2 Cieľové hodnoty tlaku krvi u diabetikov a u pacientov s vysokým, prípadne veľmi vysokým rizikom

S cieľom maximalizovať KV ochranu, u chorých s diabetom sa odporúča, aby antihypertenzívna liečba bola intenzívnejšia a cieľový TK by mal byť < 130/80 mmHg. Existuje spoľahlivý dôkaz o prospešnom účinku (zníženie makro- a mikrovaskulárnych komplikácií) väčšieho oproti menšiemu poklesu TK u diabetikov 2. typu, ako ukázali štúdie HOT a UKPDS (311, 427) a potvrdili štúdie ABCD (319, 422). Nedávna metaanalýza dostupných štúdií u diabetikov zistila zníženú incidenciu KV príhod (najmä CMP) oproti intenzívnej liečbe a pri medziskupinovom rozdieli medzi skupinami v systolickom TK v priemere 6,0 a v diastolickom TK 4,6 mmHg (296). Dôkaz o prínose zo striktného dodržiavania cieľovej hodnoty < 130/80 mmHg je obmedzenejší. Niekoľko randomizovaných štúdií preukázalo prospech zo zníženia diastolického TK na hodnoty veľmi blízke alebo aj nižšie ako 80 mmHg (311, 319, 422, 427), ale je dostupných veľmi málo údajov o priaznivom účinku zníženia systolického TK < 130 mmHg je dostupných veľmi málo údajov. 1. V štúdiách ABCD (319, 422) sa u diabetikov s hypertenziou alebo normotenzných dosiahli v každej skupine hodnoty TK 132 mmHg

a 128 mmHg a spájali sa s nižšou incidenciou celkovej mortality a CMP než v skupinách s menej precíznou kontrolou TK (systolický TK 138 a 137 mmHg). 2. Prospektívna observačná štúdia v rámci programu UKPDS zistila signifikantný vzťah medzi sledovaním systolického TK a incidenciou makro- a mikrovaskulárnych komplikácií u diabetikov s kontinuálnym nárastom komplikácií pri hodnotách > 120 mmHg (429).

Údaje, ktoré uprednostňujú nižšie cieľové hodnoty TK u pacientov s vysokým rizikom v dôsledku iných faktorov, ako je diabetes, sú rôzne. Najjasnejší dôkaz je u pacientov s predchádzajúcou CMP či tranzitorným ischemickým atakom, pretože v štúdiu PROGRESS (283) osoby s anamnézou cerebrovaskulárneho ochorenia, u ktorých liečba znížila TK zo 147/86 mmHg na 138/82 mmHg, ukázala 28 % zníženie rekurencie CMP a 26 % zníženie incidencie veľkých KV príhod v porovnaní s placebom, pri ktorom bolo zníženie TK zanedbateľné. Významný KV prínos sa ukázal aj u normotenzných pacientov, u ktorých sa pri liečbe znížil TK na 127/75 mmHg. Navyše v nedávnej post-hoc analýze údajov zo štúdie PROGRESS sa ukázal významný pokles incidencie rekurentnej CMP (osobitne hemoragickej) až pri dosiahnutí hodnoty systolického TK okolo 120 mmHg (480). Dôkazy slabej štatistickej sily sú dostupné pre iné vysokorizikové skupiny. V post-hoc analýze podskupiny štúdie HOT (481) sa väčšie zníženie diastolického a systolického TK (82 oproti 85 mmHg a 142 – 145 oproti 145 – 148 mmHg) spájalo s väčším prospechom u pacientov s vysokým alebo veľmi vysokým celkovým KV rizikom (50 % populácie štúdie HOT), ale nie u pacientov s nižšou úrovňou rizika. V placebom kontrolovaných štúdiách u prežívajúcich po IM podávanie betablokátorov alebo ACEI (482, 483) znížilo incidenciu rekurujúceho IM a smrti aj pri normálnom TK. Kvôli protektívnemu účinku týchto liekov *per se*, sa TK zriedkavo považoval za možný mechanizmus, často sa neuvádzal, ak sa uviedol, bol nižší v aktívnej liečebnej než v placebovej skupine. Už v stati 5.1 sa uviedlo, že väčšina placebom kontrolovaných štúdií u pacientov s AP alebo KCHS (302, 304, 305) poskytla dôkaz o zníženej incidencii KV príhod znížením TK pod nízke hodnoty (EUROPA: 128/78 skôr než 133/80 mmHg; ACTION – hypertonici: 137/77 mmHg skôr než 144/81 mmHg; CAMELOT: 124/76 mmHg skôr než 130/77 mmHg), hoci v inej štúdií s pacientmi s anginou pectoris podobné cieľové zníženie TK (129/74 mmHg skôr než 132/76 mmHg) neprineslo nijaký ďalší prospech (306).

Neexistujú žiadne dostačujúce KV údaje, na základe ktorých možno u pacientov s nediabetickým renálnym ochorením odporučiť nižší cieľový TK, avšak dostačujúce, hoci nie nezvratné dôkazy naznačujú, že hodnoty nižšie než 130/80 mmHg môžu pomôcť pri ochrane renálnej funkcie, najmä v prítomnosti proteinúrie (pozri stať 4.5.4).

Toto a väčšie zníženie TK počas liečby v nemocnici v porovnaní s 24-hodinovými hodnotami TK poukazujú pravdepodobne, že optimálny cieľový TK sa veľmi neodlišuje pri meraní v a mimo ordinácie (ambulancie).

5.2.3 Ciele domáceho a ambulantného monitorovania tlaku krvi

Z prognostického hľadiska stúpa dôležitosť domáceho a ambulantného monitorovania TK, preto sa tieto merania využívajú stále častejšie na hodnotenie účinnosti liečby. Čo sa týka ambulantného monitorovania TK, tento prístup je podporovaný dôkazom, že pri podobne dosiahnutých hodnotách TK v ordinácii sa nižšie hodnoty TK počas ambulantného monitorovania sa spájajú s nižším výskytom KV príhod (88). Neexistuje však dôkaz o tom, aké hodnoty TK v domacom prostredí a ambulantne 24-hodinové

monitorovaného TK možno považovať za optimálne. TK nameraný doma a ambulantne 24-hodinový monitorovaný TK sú o niekoľko mmHg nižšie než hodnoty TK v ordinácii (ambulancii) (tabuľka 5), avšak tieto rozdiely sú proporcionálne k hodnote TK v ambulancii (484), t. j. sú obvykle vyššie, ak je TK v ordinácii vysoký a nižšie pri nižšej hodnote TK v ordinácii, čo predstavuje liečebný cieľ (77). Toto a väčšie zníženie TK počas liečby v nemocnici v porovnaní s 24-hodinovými hodnotami TK pravdepodobne poukazujú, že optimálny cieľový TK sa veľmi neodlišuje pri meraní v a mimo ordinácie (ambulancie) (485).

5.2.4 Závěry

Na základe súčasných dôkazov možno odporučiť, aby sa u všetkých hypertonikov TK znížil minimálne pod 140/90 mmHg a k nižším hodnotám, ak ich pacient bude tolerovať.

Antihypertenzívna liečba má byť agresívnejšia u diabetikov, u ktorých je cieľová hodnota < 130/80 mmHg javí ako primeraná. Podobné cieľové hodnoty by sa mali osvojiť pre osoby s anamnézou cerebrovaskulárneho ochorenia a prinajmešom by sa mali zväziť u pacientov s KCHS. Hoci môžu existovať rozdiely medzi jednotlivými pacientmi, riziko hypoperfúzie vitálnych orgánov je veľmi nízke, okrem epizód posturálnej hypotenzie, ktorej sa treba vyhnúť, najmä u starých pacientov a diabetikov. Existencia krivky v tvare písmena „J“, ktorá vyjadruje vzťah medzi príhodami a dosiahnutým TK, sa už suponovala z výsledkov post-hoc analýz (486 – 490), ktoré uvádzali narastajúcu mieru príhod pri úplne nízkom diastolickom TK. Randomizované štúdie s pacientmi po IM alebo s chronickým SZ, u ktorých betablokátor alebo ACEI znížili incidenciu KV príhod napriek zníženiu TK z už veľmi nízkych vstupných hodnôt systolického a diastolického TK (482, 491), poskytli ďalší dôkaz, že inflexia krivky sa môže vyskytnúť iba pri hodnotách TK oveľa nižších, než tých pri intenzívnej antihypertenzívnej liečbe.

Napriek širokému používaniu kombinovanej liečby viacerými liekmi, zostal vo väčšine štúdií dosiahnutý priemerný systolický TK na hodnote nad 140 mmHg (492) a rovnako aj v štúdiách dosahujúcich priemerné hodnoty TK < 140 mmHg. Hodnotu TK < 140 mmHg dosiahlo 60 – 70 % sledovaných pacientov. U diabetikov sa pri liečbe priemerné hodnoty TK pod 130 mmHg nedosiahli (492), okrem štúdie ABCD s normotonikmi, ktorej sa zúčastnili pacienti so vstupným normálnym alebo vysoko normálnym TK (319). Dosiahnutie odporúčaných cieľových hodnôt TK môže byť preto ťažké a obťažnosť môže byť ešte väčšia pri vyššom vstupnom TK a u starších, pretože s vekom sa systolický TK zvyšuje závisle od zvýšenia tuhosti a fibrózy steny aorty. Existuje aj ďalší dôkaz zo štúdií, že pri tom istom, alebo ešte väčšom použití kombinovanej liečby zostáva dosiahnutý systolický TK u diabetikov obvykle o málo vyšší než u nediabetikov (249, 428, 493).

5.3 Náklady – účinnosť antihypertenzívnej terapie

Niekoľko štúdií ukázalo, že u vysoko alebo veľmi vysoko rizikových pacientov efektívnosť liečby hypertenzie prevyšuje náklady, t. j. zníženie incidencie KV ochorení a smrti vyvažuje náklady na liečbu napriek celoživotnému trvaniu liečby (494). Pravdepodobné je, že prospech je ešte väčší, ako ten, ktorý sa vypočíta z počtu príhod liečbou zachránených počas jedného roka a vyjadrený pomocou takzvaného čísla potrebného k liečbe alebo „NNT“ (number needed to treat) (495). 1. V niekoľkých placebom kontrolovaných štúdiách podstatná väčšina pacientov randomizovaných k placebo dostávala liečbu a skupina pacientov priradených k aktívnej liečbe sa z nej vylúčila a pokračovala ďalej, a títo pacienti boli považovaní

za súčasť originálnych skupín podľa princípu „intention-to-treat“ (273). 2. Niektoré štúdie ukázali, že rozdiel v incidencii príhod medzi liečenou a placebovou skupinou progresívne narastá počas niekoľkých málo rokov trvania štúdie, z čoho vyvstáva možnosť väčšieho dlhodobého protektívneho účinku zníženia TK. 3. Pri kalkulácii počas liečebnej periódy trvajúcej päť rokov sa môže u mladších nízkorizikových hypertonikov relatívne malý prospech zvýšiť v ďalších rokoch života v porovnaní so staršími vysoko rizikovými pacientami (274). Značí to, že u mladších pacientov môže štatistická informácia poskytnúť lepšie zhodnotenie prospechu než údaje získané v štúdiách (496). U mladých pacientov nie je účelom liečby prevencia nepravdepodobnej príhody alebo smrti v nasledovných málo rokoch, ale skôr prevencia vzniku a/alebo progresie orgánového postihnutia, ktoré počas dlhého obdobia premení nízkorizikových pacientov na pacientov vo vyššom riziku. Niekoľko štúdií s antihypertenzívnou liečbou, najmä štúdie HDFP (312) a HOT (497) ukázali, že napriek intenzívnemu zníženiu TK zostáva incidencia KV ochorení oveľa vyššia u hypertonikov vo vysokom riziku alebo hypertonikov s komplikáciami ako u hypertonikov so vstupným nízkym alebo stredne závažným rizikom. Naznačuje to, že môže byť obťažné zvrátiť niektoré zo zmien hlavných KV rizík a že obmedzenie antihypertenzívnej liečby a pacientov vo vysokom alebo veľmi vysokom riziku nezodpovedá optimálnej stratégii. Napokon náklady na medikamentóznou liečbu hypertenzie sú často v kontraste s opatreniami týkajúcimi sa zmeny životného štýlu, ktoré sa považujú za nenákladné. Avšak skutočná realizácia a tým aj účinnosť zmien životného štýlu si vyžaduje psychickú podporu, poradenstvo, ktorých náklady nemusia byť zanedbateľné (498, 499).

6. Liečebné stratégie

6.1 Zmeny životného štýlu (Panel 9)

S opatreniami týkajúcimi sa životného štýlu treba začať kedykoľvek a u všetkých pacientov, vrátane osôb s vysokým normálnym TK a u pacientov, ktorí vyžadujú medikamentóznou liečbu. Účelom je zníženie TK, kontrola ostatných RF a klinických stavov a zníženie počtu a dávok antihypertenzív. Medzi opatrenia týkajúce sa životného štýlu, o ktorých je všeobecná zhoda, že znižujú TK alebo KV riziko a ktoré treba zväziť u všetkých pacientov, patria: 1. Ukončenie fajčenia. 2. Zníženie hmotnosti pri nadhmotnosti. 3. Zmiernenie konzumácie alkoholu. 4. Fyzická aktivita. 5. Zníženie príjmu soli. 6. Zvýšenie príjmu ovocia a zeleniny a zníženie príjmu saturovaného a celkového tuku (500). Zdravé stravovacie návyky sa majú vždy podporovať. Avšak opatrenia týkajúce sa životného štýlu sa ukázali nedostatočné pri prevencii KV komplikácií u hypertonikov a ich dlhodobé osvojenie a uplatnenie je stále slabé (501). Nesmú nikdy oddialiť začatie medikamentóznej liečby, najmä u rizikových pacientov.

6.1.1 Ukončenie fajčenia

Fajčenie spôsobuje akútne zvýšenie TK a srdcovej frekvencie, ktoré pretrvávajú viac ako 15 minút po vyfajčení jednej cigarety (502). Mechanizmom je pravdepodobne stimulácia sympatikového nervového systému na centrálnej úrovni a v nervových zakončeniach, ktorá je zodpovedná za zvýšenie katecholamínov v plazme paralelne so zvýšením TK (503, 504). Paradoxne niekoľko epidemiologických štúdií ukázalo, že TK bol medzi fajčiarimi taký istý alebo nižší než u nefajčiarov (505). Štúdie s ambulatným monitorovaním TK ukázali, že tak neliečení hypertonici, ako aj normotenzní fajčiari mali vyššie denné hodnoty TK v porovnaní s nefajčiarimi (506 – 508) a tento postup bol výrazný najmä u silných fajčiarov (502). Fajčenie sa uvádzalo ako prediktívny faktor budúceho zvýšenia systolického

Panel 9 Vyjadrenie stanoviska: Zmena životného štýlu

- S opatreniami týkajúcimi sa životného štýlu treba začať kedykoľvek a u všetkých pacientov, vrátane tých, ktorí vyžadujú medikamentóznou liečbu. Účelom je zníženie TK, kontrola ostatných rizikových faktorov a zníženie počtu dávok antihypertenzív
- Zmena životného štýlu je vhodná u jedincov s vysoko normálnym krvným tlakom a ďalšími rizikovými faktormi za účelom zníženia vzniku hypertenzie
- Opatrenia týkajúce sa životného štýlu, ktoré znižujú krvný tlak alebo kardiovaskulárne riziko, sú:
 - ukončenie fajčenia
 - zníženie hmotnosti (alebo stabilizácia hmotnosti)
 - zníženie nadmerného príjmu alkoholu
 - fyzická aktivita
 - zníženie príjmu soli
 - zvýšenie príjmu ovocia a zeleniny a zníženie príjmu saturovaného tuku a celkového príjmu tuku
- Odporúčania týkajúce sa životného štýlu nemôžu byť okrajové, ale sa musia zakladať na primeranej periodickej sa opakujúcej odbornej podpore
- Pretože dlhodobá spolupráca pri zmene životného štýlu je slabá a odpoveď TK je nestála, pacientov pri nefarmakologickej liečbe treba starostlivejšie kontrolovať a v prípade potreby treba začať s antihypertenzívnou liečbou

TK (509), ale ani v jednej štúdií (510) sa nezistil nezávislý chronický účinok fajčenia na TK, a ukončenie fajčenia neznižilo TK (511).

Fajčenie je silným KV rizikovým faktorom (512) a ukončenie fajčenia je pravdepodobne jednoduchým a najúčinnjším opatrením pri prevencii veľkého počtu KV ochorení vrátane CMP a IM (512 – 514). Potvrdzujú to pozorovania, že tí, ktorí prestanú fajčiť ešte pred dosiahnutím stredného veku, majú takú istú predpokladanú dĺžku života ako celoživotní nefajčiari (515, 516). Preto fajčiari s hypertenziou treba poučiť o ukončení fajčenia.

V prípade potreby možno zväziť nikotínovú náhradu (517) alebo terapiu bupropiónom, keďže sa javia, že uľahčujú ukončenie fajčenia (518). Vareniklín je nový selektívny parciálny agonista nikotínového acetylcholinového receptora, ktorý sa vyvinul špeciálne na ukončenie fajčenia, má dokumentovanú krátkodobú a dlhodobú účinnosť oproti placebo (519). Pasívne fajčenie spôsobuje nárast rizika koronárnych a iných chorôb v súvislosti s fajčením (520, 521). Expozícia pasívnemu fajčeniu môže klesnúť v tých krajinách, kde sa prijali opatrenia na ochranu nefajčiarov a exfajčiarov. Je žiadateľné, aby sa tak stalo v celej Európe.

6.1.2 Striedmosť v konzumácii alkoholu

Veľa štúdií ukázalo spojitosť v tvare písmen „U“ alebo „J“ medzi mortalitou a konzumáciou alkoholu. Lahká až mierna konzumácia alkoholu viedla k zníženej mortalite v porovnaní s nekonzumentmi alkoholu, kým ťažká alkoholici majú narastajúcu mieru úmrtia (522), ale tento vzťah sa nedávno podrobil metaanalýze z dostupných údajov (523). Vzťah medzi konzumáciou alkoholu, hodnotami TK a prevalenciou hypertenzie v populácii je lineárny (524). Vysoký príjem alkoholu sa spája s vysokým rizikom CMP

(525), osobitne pri nadmernom pití počas večierok alkohol oslabuje účinok antihypertenzívnych liekov, ale tento účinok je čiastočne reverzibilný počas 1 – 2 týždňov pri zmiernení pitia alkoholu až o 80 % (526). U ťažkých alkoholikov (päť alebo viac štandardných dávok denne) môže dôjsť k zvýšeniu TK po náhlom prerušení príjmu alkoholu a v takýchto prípadoch sa môže diagnostikovať hypertenzia na začiatku týždňa, ak cez víkend došlo k zvýšenému príjmu alkoholu. Štúdie ukázali signifikantné zníženie systolického i diastolického TK (500) pri znížení príjmu alkoholu. Mužov s hypertenziou, ktorí konzumujú alkohol, treba poučiť o znížení jeho príjmu na 20 – 30 g etanolu denne a ženy s hypertenziou na 10 – 20 g etanolu denne. Treba ich upozorniť na zvýšené riziko CMP, ktorá súvisí s nadmerným pitím na večerných zábavách.

6.1.3 Reštrikcia príjmu sodíka

Epidemiologické štúdie naznačujú, že príjem soli podporuje zvýšenie TK a prevalenciu hypertenzie (527, 528). Randomizované kontrolované štúdie s hypertonikmi (500) ukazujú, že zníženie príjmu sodíka o 80 – 100 mmol denne (4,7 – 5,8 g chloridu sodného) zo začiatočného príjmu asi 180 mmol (10,5 g chloridu sodného) denne znižuje TK v priemere o 4 – 6 mmHg (529 – 533), hoci s veľkou variabilitou medzi pacientmi. Reštrikcia sodíka môže mať vyšší antihypertenzívny účinok pri kombinácii s inými diétnymi opatreniami (500) a môže znížiť dávky a počet antihypertenzív. Účinok reštrikcie sodíka na TK je vyšší u čiernej rasy, ľudí v strednom veku a starších ľudí, ako aj u osôb s hypertenziou, diabetom alebo s chronickým obličkovým ochorením, t. j. v skupinách, ktoré majú menej responzívny renín-angiotenzín-aldosterónový systém (534), ktorého aktivácia spolu s aktiváciou sympatika (535, 536) môže brániť zníženiu TK pri reštrikcii sodíka. Pri diéte s reštrikciou príjmu soli treba pacientom poradiť, aby dodatočne neprisáľali a aby sa vyhýbali presoleným jedlám (hotovým jedlám) a konzumovali viac jedál pripravených priamo z prírodných ingrediencií obsahujúcich viac draslíka (537). Nadmerný príjem soli môže spôsobiť rezistentnú hypertenziu. Odporúčaná adekvátna denná dávka sodíka sa nedávno redukovala zo 100 na 65 mmol/deň, čo zodpovedá množstvu 3,8 g chloridu sodného denne, čo môže byť v súčasnosti ťažšie dosiahnuteľné. Odporúčaný príjem, ktorý možno dosiahnuť, je menej než 5 g chloridu sodného za deň (85 mmol denne) (538).

6.1.4 Iné diétné zmeny

Počas posledných 10 rokov sa ukazuje, že zvýšený príjem draslíka a diétna odporúčania založené na diéte DASH (diéta bohatá na ovocie, zeleninu, nízkoenergetické mliečne výrobky so zníženým obsahom cholesterolu, ako aj nasýteného a celkového tuku) (539) takisto znižujú TK. Niekoľko malých klinických štúdií a ich metaanalýzy dokumentovali, že vysoká dávka omega-3 nenasýtených mastných kyselín (bežne nazývaných rybí olej) môžu znížiť TK u hypertonikov, hoci účinok možno vidieť až pri relatívne vysokých dávkach (≥ 3 g denne) (500, 540, 541). U hypertonikov boli priemerné poklesy systolického TK o 4 mmHg a diastolického TK o 2,5 mmHg (542). Pokiaľ ide o zvýšený príjem samotnej vlákniny (534, 544), údaje sú nedostačujúce na to, aby sa odporučila na zníženie TK. Suplementácia kalcia alebo magnézia (500, 545, 546) sa navrhovala na zníženie TK, ale údaje nie sú úplné a je potrebný ďalší výskum pred odporúčaním iných špecifických diét vrátane tých s modifikovaným obsahom uhľohydrátov (500, 547, 548). Všeobecne treba hypertonikov oboznámiť s tým, aby prijímali viac ovocia a zeleniny (štyri až päť porcií alebo 300 gramov zeleniny denne) (549), viac rýb (550) a znížili príjem nasýteného tuku a cholesterolu. Vhodné je poradiť sa s dietológom.

6.1.5 Redukcia hmotnosti

Hlavným dôkazom z observačných štúdií je priama spojitosť telesnej hmotnosti s krvným TK (551). Nadbytočný telesný tuk predisponuje k zvýšenému TK a hypertenzii (552). Existuje takisto dôkaz, že pokles hmotnosti znižuje TK u obeznych pacientov a má prospešné účinky na pridružené RF, ako je inzulínová rezistencia, diabetes, hyperlipidémia, hypertrofia LK a obštrukčné spánkové apnoe. V metaanalýze dostupných štúdií bol priemerný pokles systolického TK (4,4 mmHg) a diastolického (3,6 mmHg) TK spojený s priemernou stratou hmotnosti o 5,1 kg (553). V ďalšej analýze podskupiny bolo zníženie TK u nehypertonikov podobné, ako aj hypertonikov, ale bolo vyššie u tých, ktorí viac schudli. V rámci analýzy štúdie s odpoveďou na dávku (554, 555) a prospektívnych observačných štúdií (556) sa takisto dokumentuje, že väčší úbytok hmotnosti vedie k väčšiemu zníženiu TK. Miernou redukciou hmotnosti s alebo bez zníženia príjmu sodíka možno predísť hypertenzii u osôb s nadhmotnosťou s vysoko normálnym krvným tlakom (557) a môže uľahčiť liečbu smerom nadol („stepdown“) a prerušenie terapie (558, 559). Pretože u osôb v strednom veku telesná hmotnosť často ukazuje progresívny nárast (0,5 – 1,5 kg ročne), treba hmotnosť stabilizovať.

6.1.6 Telesná námaha

Nedostatok fyzickej námahy je silným prediktorom KV mortality nezávislej od TK a iných RF (560). Závěry nedávnej metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných štúdií (561) ukázali, že dynamická aeróbna záťaž znižuje pokojový systolický i diastolický TK o 3,0/2,4 mmHg a denné ambulantné monitorovanie TK o 3,3/3,5 mmHg. Pokles pokojového TK bol výraznejší v skupine hypertonikov (-6,9/-4,9 mmHg) než u normotonikov (-1,9/-1,6 mmHg). Aj mierna záťaž znížila TK (562) a tento druh záťaže takisto znížil telesnú hmotnosť, telesný tuk a obvod pása a zvýšil inzulínovú sensitivitu, ako aj hodnoty HDL cholesterolu. Dynamické odporové cvičenie znížilo pokojový TK o 3,5/3,2 mmHg (563). Pacientov so sedavým spôsobom života treba upovedomiť, aby pravidelne cvičili so stredne veľkou intenzitou a pravidelne, napríklad 30 – 45 minút denne (564). Typ záťaže by mal byť kombináciou vytrvalostnej fyzickej záťaže (chôdza, jogging, plávanie) doplnenej o odporové cvičenie (144, 564, 565). Rozsah plánovanej záťaže bude závisieť od predtréningového zhodnotenia KV stavu, symptómov pacienta, celkového KV rizika a pridružených klinických stavoch. Intenzívne izometrické cvičenie, ako je dvíhanie ťažkých bremien, môže mať značný presorický účinok a treba sa mu vyhnúť. Pri zlej kontrole hypertenzie by sa malo odložiť záťažové testovanie, ako aj vyhýbať sa ťažkej telesnej námahe, až po adekvátnu kontrolu TK pri medikamentóznej liečbe (566).

6.2 Farmakologická liečba (Panely 10 a 11)

6.2.1 Výber antihypertenzív

Veľký počet randomizovaných štúdií s antihypertenzívnou liečbou porovnávajúcich aktívnu liečbu oproti placebo a porovnávajúcich rozličné liečebné režimy založené na rôznych zložkách potvrdil závery Odporúčaní ESH/ESC z roku 2003 (3), že: 1. Hlavné prínosy antihypertenzívnej liečby sú zo zníženia TK *per se* a sú nezávislé od druhu antihypertenzíva a 2. Tiazidové diuretiká (ako aj chlórtafidon a indapamid), betablokátoary, kalciové antagonisty, ACEI a antagonisty angiotenzínového receptora môžu adekvátne znížiť TK a významne znížiť KV príhody. Preto sú tieto všetky lieky vhodné na začatie a udržanie antihypertenzívnej liečby či už v monoterapii alebo v kombináciách. Každá z odporúčaných anti-

Panel 10 Vyjadrenie stanoviska: Voľba antihypertenzíva

- Hlavným prospechom antihypertenzívnej liečby je zníženie TK *per se*
- Päť veľkých tried antihypertenzív – tiazidové diuretiká, kalciové blokátory, ACE inhibítory, antagonisty angiotenzínového receptora a betablokátory – je vhodných na začatie a pokračovanie antihypertenzívnej liečby, samé alebo v kombinácii. Betablokátory, najmä v kombinácii s tiazidovými diuretikami, sa nemajú používať u pacientov s metabolickým syndrómom alebo s vysokým rizikom vzniku diabetu
- Pretože mnohí pacienti potrebujú viac ako jedno antihypertenzívum, zisťovanie, ktorú triedu lieku treba použiť ako prvú, je často zbytočné. Viac-menej je veľa stavov, pri ktorých existuje dôkaz pre uprednostnenie niektorej skupiny liekov pred inými, či už v úvode liečby alebo v rámci kombinovanej liečby
- Pri voľbe špecifického lieku alebo kombinácie a pri vyhnutí sa iným, treba brať do úvahy toto:
 1. Predchádzajúcu priaznivú alebo nepriaznivú skúsenosť pacienta s danou skupinou liekov
 2. Účinok liekov na kardiovaskulárne rizikové faktory v spojitosti s kardiovaskulárnym rizikovým profilom pacienta
 3. Prítomnosť subklinického orgánového poškodenia, klinického kardiovaskulárneho ochorenia, renálneho ochorenia alebo diabetu, ktoré by mali byť liečené prednostne určitými skupinami liekov (panel 11 a tabuľka 6)
 4. Prítomnosť iných porúch, ktoré obmedzujú použitie určitej skupiny antihypertenzív (tabuľka 7)
 5. Možnosti interakcií s liekmi, ktoré sa užívajú pre iné dôvody
 6. Náklady na lieky, či zo strany pacienta alebo poskytovateľa zdravotnej starostlivosti, avšak tieto nemajú nikdy prevažovať nad účinnosťou, tolerovateľnosťou a ochranou pacienta
- Neustála pozornosť sa má venovať vedľajším účinkom liekov, pretože sú najčastejšou príčinou nespokojnosti. Čo sa týka nežiaducich účinkov, lieky nie sú rovnaké, pre každého pacienta sú iné
- Hypotenzný účinok znižujúci TK by mal pretrvať 24 hodín, čo možno skontrolovať meraním TK v ordinácii alebo doma v čase jeho najnižších hodnôt (trough) alebo ambulantným monitorovaním TK
- Pre jednoduchosť liečby treba uprednostniť lieky s 24-hodinovým účinkom, ktoré sa podávajú jedenkrát denne, lebo zlepšujú spoluprácu pacienta

hypertenzív má špecifické vlastnosti. Výhody a nevýhody sú predmetom diskusie v nasledovných odstavcoch, aby sa lekári mohli rozhodnúť pre najlepšiu voľbu u daného pacienta. V časti 4.4.5 sme sa zmienili, že v dvoch nedávnych veľkých štúdiách (330, 332) a v nedávnej metaanalýze (343) mali betablokátory zníženú schopnosť ochrany proti CMP, hoci sú rovnako účinné v ochrane pred koronárnymi príhodami a mortalitou. Podávanie betablokátorov sa

Panel 11 Vyjadrenie stanoviska: Antihypertenzívna liečba: uprednostňované lieky

Subklinické orgánové poškodenie

hypertrofia ľavej komory	ACEI, CaA, ARB
asymptomatická ateroskleróza	CaA, ACEI
mikroalbuminúria	ACEI,ARB
renálna dysfunkcia	ACEI,ARB

Klinická príhoda

prekonaná cievna mozgová príhoda	akékoľvek antihypertenzívum
prekonaný infarkt myokardu	BB, ACEI, ARB
angína pectoris	BB,CaA
srdcové zlyhanie	diuretiká, BB, ACEI, ARB, lieky s antialdosterónovým účinkom

Fibrilácia predsiení

rekurujúca	ARB,ACEI
permanentná	BB, nedihydropyridínové CaA
ESRD/proteinúria	ACEI,ARB, kľúčkové diuretiká
ochorenie periférnych ciev	CaA

Stav

ISH (staroba)	Diuretiká, CaA
metabolický syndróm	ACEI, ARB, CaA
diabetes mellitus	ACEI,ARB
tehotenstvo	CaA, metyldopa, BB
čierna rasa	Diuretiká, CaA

ISH – izolovaná systolická hypertenzia, ESRD – renálne zlyhanie v koncovom štádiu, ACEI – ACE inhibítory, ARB – blokátory angiotenzínového receptora, CaA – kalciové antagonisty, BB – betablokátory

overilo ako prospešné u pacientov s angínou pectoris, SZ, nedávnym IM a významnými komplikáciami pri hypertenzii (482, 483, 567). Betablokátory možno stále považovať za lieky voľby pri začatí a pokračovaní antihypertenzívnej liečby. Keďže podporujú nárast hmotnosti (568), majú nežiaduce účinky na lipidový metabolizmus a zvyšujú incidenciu novovzniknutého diabetu (v porovnaní s inými liekmi) (455, 458), nemožno ich jednoznačne uprednostňovať u hypertonikov s viacerými metabolickými RF vrátane MS s jeho hlavnými súčasťami (abdominálna obezita, vyššia normálna glykémia alebo porušená glukózová tolerancia) (569, 570). To sa týka takisto tiazidových diuretik, ktoré pri užívaní vysokých dávok majú dyslipidemický a diabetogénny účinok (455). V štúdiách, v ktorých sa zaznamenal relatívny nárast novovzniknutého diabetu, sa tiazidy podávali často spolu s betablokátormi, čím sa sťažilo prísúdenie účinku jednému z liekov. Netýka sa to betablokátorov s vazodilatačným účinkom, ako je karvedilol alebo nebivolol, ktoré majú menší alebo nijaký dysmetabolický účinok a incidenciu novo vzniknutého diabetu je nižšia v porovnaní s klasickými betablokátormi (571, 572). Betablokátory, ACEI a blokátory angiotenzínového receptora sú menej účinné u čiernej rasy, u ktorej treba uprednostniť diuretiká a kalciové blokátory (299, 573).

Štúdie hodnotiace intermediárne cieľové ukazovatele (subklinické orgánové poškodenie) poukazujú na iné rozdiely medzi rôznymi antihypertenzívami: ACEI a blokátory angiotenzínových re-

ceptorov sú osobitne účinné pri zmenšení hypertrofiie LK (349) vrátane fibrotickej zložky (219, 367), sú takisto pomerne účinné pri znižovaní mikroalbuminúrie a proteinúrie (308, 309, 430 – 432, 437) pri zachovaní renálnej funkcie a oddialení renálneho ochorenia (308, 309, 430, 431, 434); kalciové blokátory sú účinné na hypertrofiu LK, ale aj spomaľujú progresiu hypertrofiie cievnej steny karotickej artérie a aterosklerózu (220 – 222, 391, 392, 395).

Dôkazy, ktoré sa týkajú prospechov iných tried antihypertenzív, sú podstatne obmedzenejšie. Alfa 1-blokátory, centrálné antihypertenzíva (agonisty α_2 -receptorov a modulátory imidazolínových receptorov) sa ukázali, ako látky adekvátne znižujúce TK s priaznivými metabolickými účinkami (574). Antihypertenzný účinok znižujúci TK majú takisto antagonisti aldosterónu (575). Keďže jediná štúdia testujúca α_1 -blokátor (doxazosínové rameno štúdie ALLHAT) bola prerušená pred dosiahnutím kľúčového dôkazu (576), celkový úspech alebo neúspech liečby α_1 -blokátormi zostal neoverený. Toto platí aj pre centrálné pôsobiace lieky a antagonisti aldosterónu. Avšak všetky tieto látky sa často používali ako doplnkové lieky v štúdiách zameraných na KV ochranu a možno ich použiť v kombinovanej terapii. Alfa 1-blokátory majú špecifickú indikáciu pri benígnej hypertrofii prostaty. Aliskirén ako nový liek zameraný na aktivovaný renínový systém (577) je už dostupný v USA a bude dostupný i v Európe. Tento liek sa ukázal ako účinný pri znížení tlaku v kombinácii s tiazidovým diuretikom (579, 580) a v predklinických štúdiách (581) mal antiproteinurické účinky. Predpokladalo sa, že renín môže mať účinky, ktoré nesúvisia s klasickou renínovou-angiotenzínovou kaskádou (577), že by mohol byť prognostickým faktorom nezávislým od tvorby angiotenzínu II (582). Záverečný dôkaz, ako aj údaje o KV protektívnych účinkoch inhibície renínu ešte nie sú dostupné.

Určenie prvej skupiny liekov, ktorá by sa mala použiť v manažmente hypertenzie, je stále otvoreným problémom. Avšak už teraz existuje nezvratný dôkaz zo štúdií, že kombinovaná liečba je

potrebná ku kontrole TK u väčšiny pacientov (583). Ak pacient počas celého života užíva dva alebo viac liekov, nie je dôležité, ktorý z nich užíval v monoterapii v prvých týždňoch liečby. Liekové triedy sa odlišujú typom a frekvenciou nežiaducich účinkov a rôzne osoby môžu byť rozdielne náchylné k vzniku daného vedľajšieho účinku. Lieky môžu pôsobiť rôzne na RF, orgánové postihnutie a príhody so špecifickou príčinou a môžu mať špecifické protektívne vplyvy u špecifických skupín pacientov, čo pomáha pri výbere určitého lieku samotného alebo v kombinácii s inými liekmi podľa potreby. Pri výbere liekov treba brať do úvahy: 1. Predchádzajúce priaznivé či nepriaznivé skúsenosti individuálneho pacienta s danou triedou liekov v spojitosti s vedľajšími účinkami a účinkami na TK. 2. Účinok liekov na KV RF v spojitosti s KV rizikovým profilom pacienta. 3. Prítomnosť subklinického orgánového postihnutia, KV ochorenia, renálneho ochorenia či diabetu, ktoré možno prednostne liečiť určitými liekmi. 4. Prítomnosť iných porúch, ktoré môžu obmedziť použitie určitých tried antihypertenzív. 5. Možnosť interakcií s liekmi užívanými z iných dôvodov. 6. Náklady na lieky, či už zo strany pacienta alebo poskytovateľa zdravotnej starostlivosti. Uvažovanie o nákladoch by nemalo nikdy prevyšovať nad účinnosťou, tolerovateľnosťou a ochranou pre individuálneho pacienta. Lekári by mali uprednostňovať lieky, ktoré majú dlhodobý účinok a dokumentovanú schopnosť účinne znížiť TK počas 24 hodín s podávaním jedenkrát denne. Zjednodušenie liečby zlepšuje spoluprácu pri liečbe (584) a účinná kontrola TK počas 24 hodín je prognosticky dôležitá pri ďalšej kontrole TK v ordinácii (88). Lieky s dlhotrvajúcim účinkom majú počas 24 hodín vyrovnaný antihypertenzívny účinok a minimalizujú tým variabilitu TK (585).

Kritériá uvedené v tejto stati umožňujú výber liekov alebo liekových kombinácií u väčšiny pacientov. Stav, pri ktorých sa určité lieky uprednostňujú, či kontraindikujú, sú uvedené podrobnejšie v **tabuľke 6** a **7** a v **paneli 11**, kým špecifické terapeutické postupy pri špeciálnych stavoch a skupinách pacientov sú uvedené podrobnejšie v stati 7.

Tabuľka 6 Stav uprednostňujúce použitie niektorých antihypertenzív oproti iným

Tiazidové diuretiká	Betablokátory	Kalciové antagonisy (dihydropyridíny)	Kalciové antagonisy (verapamil/diltiazem)
<ul style="list-style-type: none"> izolovaná systolická hypertenzia (staroba) srdcové zlyhávanie hypertenzia čiernej rasy 	<ul style="list-style-type: none"> angína pectoris po infarkte myokardu srdcové zlyhávanie tachyarytmie glaukóm tehotenstvo 	<ul style="list-style-type: none"> izolovaná systolická hypertenzia (staroba) angína pectoris hypertrofia ľavej komory ateroskleróza karotíd/koronárnych artérií tehotenstvo hypertenzia čiernej rasy 	<ul style="list-style-type: none"> angína pectoris ateroskleróza karotíd supraventrikulárna tachykardia
ACE inhibítory	Antagonisty angiotenzínového receptora	Diuretiká (antialdosterónové)	Slučkové diuretiká
<ul style="list-style-type: none"> srdcové zlyhávanie dysfunkcia ľavej komory po infarkte myokardu diabetická nefropatia nediabetická nefropatia hypertrofia ľavej komory ateroskleróza karotíd proteinúria/mikroalbuminúria fibrilácia predsieni metabolický syndróm 	<ul style="list-style-type: none"> srdcové zlyhávanie po infarkte myokardu diabetická nefropatia hypertrofia ľavej komory proteinúria/mikroalbuminúria fibrilácia predsieni metabolický syndróm kašeľ indukovaný inhibítormi 	<ul style="list-style-type: none"> srdcové zlyhávanie po infarkte myokardu 	<ul style="list-style-type: none"> renálne ochorenie v koncovom štádiu srdcové zlyhávanie

Tabuľka 7 Absolútne a relatívne kontraindikácie užívania antihypertenzív

	Závažné	Možné
Tiazidové diuretiká	Dna	Metabolický syndróm Porucha glukózovej tolerancia Tehotenstvo Ochorenie periférnych artérií
Betablokáto­ry	Astma AV blokáda (2. alebo 3. stupeň)	Metabolický syndróm Porucha glukózovej tolerancia Atletí a fyzicky aktívni pacienti Chronická obštrukčná bronchopulmonálna choroba
Kalciové antagoni­sty (dihydropyridíny)		Tachyarytmie Srdcové zlyhávanie
Kalciové antagoni­sty (verapamil/diltiazem)	AV blokáda (2. alebo 3. stupeň) Srdcové zlyhávanie	
ACE inhibítory	Tehotenstvo Angioneurotický edém Hyperkaliémia	
Antagoni­sty angiotenzinového receptora	Bilaterálna stenóza renálnych artérií Tehotenstvo Hyperkaliémia	
Diuretiká (antialdosterónové)	Renálne zlyhanie Hyperkaliémia	

Pri iniciálnej voľbe lieku a takisto pri nasledovnej modifikácii liečby treba venovať pozornosť nežiaducim príhodám, aj pri čisto subjektívnom charaktere ťažkostí, pretože nežiaduce príhody sú najdôležitejšou príčinou nespôlupráce (584, 586). Počas antihypertenzívnej liečby sa nežiaducim príhodám nemožno úplne vyhnúť, lebo môžu mať čiastočne psychologický charakter a možno ich zaznamenať i počas podávania placebo (291). Ochrane kvality života a obmedzeniu vedľajších účinkov, ktoré sa spájajú s podávaním liekov, treba venovať veľké úsilie, či už zmenou liečby alebo zastavením nepotrebných zvyšovaní dávky daného lieku. Vedľajšie účinky tiazidových diuretík, betablokátorov a kalciových antagonistov závisia od dávky, kým pri antagonistoch angiotenzinových receptorov a ACEI vedľajšie účinky závisia od zvyšovania dávky málo alebo vôbec nie (587).

6.2.2 Monoterapia (Panel 12)

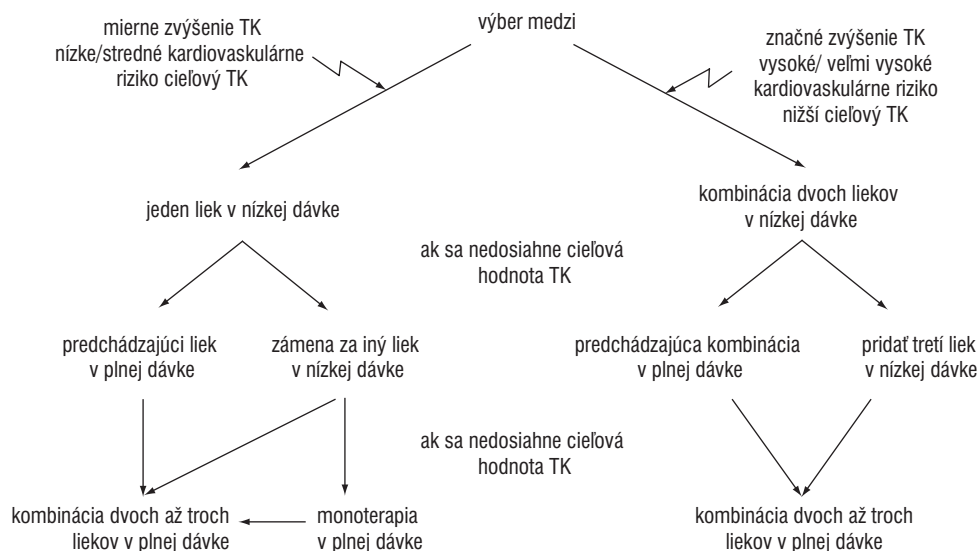
Liečba môže začať jedným liekom, ktorý treba spočiatku podávať v nízkej dávke. Ak sa tlak pri liečbe dobre nekontroluje, možno podať buď plnú dávku pôvodného lieku alebo zmeniť liečbu na liek z inej triedy (ktorý možno takisto podať najprv v nízkej dávke a potom v plnej dávke). Zmena liečby na inú skupinu je povinná v prípade, ak prvý liek nemal hypotenzívne účinky alebo navodil významné vedľajšie účinky. Táto „sekvenčná monoterapia“ môže umožniť nájsť liek, na ktorý jediniec najlepšie odpovedá tak v zmysle účinnosti, ako aj tolerovateľnosti. Hoci takzvaná „miera odpovede“ (zníženie systolického TK o ≥ 20 mmHg a diastolického TK o 10 mmHg) na akýkoľvek liek v monoterapii je približne 50 % (588) možnosť akýkoľvek liek použiť samostatne na dosiahnutie cieľových hodnôt TK ($< 140/90$ mmHg) nepresahuje 20 – 30 % celkovej populácie hypertonikov okrem osôb s 1. stupňom hypertenzie (589, 590). Navyše postup je namáhavý a frustrujúci tak pre lekára, ako aj pacienta, vedie k nízkej spolupráci a odďaľuje urgentnú kontrolu TK u vysokorizikových hypertonikov. Nádeje sa vkladajú do farmakogenomiky, ktorá môže mať v budúcnosti úspech v identifikovaní liekov, s najlepšou šancou byť u pacientov účinné a prospešné. V tejto oblasti však treba posilniť výskum.

6.2.3 Kombinovaná terapia (Panel 12)

Vo väčšine štúdií sa na efektívnejšie zníženie TK najčastejšie používala kombinácia dvoch alebo viacerých liekov. Použitie kombinovanej liečby sa ukázalo ako osobitne potrebné u diabetikov,

Panel 12 Monoterapia oproti kombinovanej liečbe

- Bez zreteľa na typ lieku monoterapia umožňuje dosiahnutie cieľovej hodnoty TK iba pri obmedzenom počte hypertonikov
- U väčšiny pacientov je potrebné použiť viac ako jeden liek na dosiahnutie cieľových hodnôt TK. Existuje veľké spektrum účinných a dobre tolerovaných kombinácií
- Na začiatku možno použiť monoterapiu alebo kombináciu dvoch liekov v nízkej dávke s následným vzostupom liekových dávok alebo počtu liekov v prípade potreby (grafy 3 a 4)
- Monoterapia by mohla byť iniciálnou liečbou pri miernom zvýšení TK u pacientov s nízkym alebo stredným (miernym) celkovým kardiovaskulárnym rizikom. Kombinácia dvoch liekov v nízkych dávkach sa má uprednostniť ako krok č. 1 pri hypertenzii 2. alebo 3. stupňa alebo pri vysokom, či veľmi vysokom celkovom kardiovaskulárnom riziku (obrázok 3)
- Fixná kombinácia dvoch liekov môže zjednodušiť liečbu a zlepšiť spoluprácu pacienta
- U niektorých pacientov nemožno dosiahnuť adekvátnu kontrolu TK ani dvoma liekmi, preto je potrebná kombinácia troch a viacerých liekov
- U nekomplikovaných hypertonikov a u starších sa má liečba antihypertenzívami iniciovať postupne. U hypertonikov s vyšším rizikom cieľový TK treba dosiahnuť rýchlejšie, čo už od začiatku uprednostňuje kombinovanú liečbu a rýchlejšiu úpravu dávok



Obrázok 3 Monoterapia

pacientov s renálnym ochorením, u pacientov s vysokým rizikom a všeobecne kedykoľvek, keď je potrebné znížiť TK (311). Napríklad v nedávnej veľkej štúdií s vysokorizikovými hypertonikmi malo deväť pacientov z desiatich kombináciu dvoch alebo viacerých liekov na zníženie TK pod 140/90 mmHg (330).

V odporúčaniach ESH/ESC z roku 2003 (3) sa navrhlo pri prvej voľbe liečby neobmedzovať liečbu dvoma liekmi až po vyskúšaní monoterapie, ale zvážiť liečbu dvoma liekmi ako alternatívu monoterapie ako prvú voľbu (obrázok 3). Nevýhodou začatia liečby dvoma liekmi je potenciálne vystavenie niektorých pacientov k užívaniu nepotrebného lieku. Výhody sú, že: 1. Použitie kombinácie umožňuje podať prvý aj druhý liek v nízkej dávke, čo nespôsobí toľko vedľajších účinkov v porovnaní s monoterapiou v plnej dávke. 2. Vyhneme sa frustrácii z opakovaného hľadania účinnej monoterapie u pacientov s veľmi vysokými hodnotami TK alebo orgánovým postihnutím. 3. Dostupné sú fixné kombinácie nízkych dávok, umožňujúce podávanie dvoch látok v jednej tablete a zjednodušenie liečby zlepšuje i spoluprácu pacienta. 4. Začatie liečby kombináciou dvoch látok môže umožniť skoršie dosiahnutie cieľových hodnôt TK ako pri monoterapii. Je to veľmi dôležité u vysokorizikových pacientov, pretože v štúdií VALUE väčšie zníženie TK (-3,8/-2,2 mmHg) v amlodipínovej skupine v porovnaní s valsartanom v prvých šiestich mesiacoch liečby bolo sprevádzané rozdielom vo výskyte KV príhod v prospech účinnejšie liečenej skupiny (335). Na základe toho kombinovaná liečba sa má zvážiť ako liečba prvej voľby najmä pri vysokom KV riziku, t. j. u osôb, u ktorých je TK zvýšený nad prahové hodnoty hypertenzie (napríklad viac než 20 mmHg systolický alebo 10 mmHg diastolický TK), alebo ak sa miernejšie stupne hypertenzie spájajú s viacerými RF, subklinickým orgánovým poškodením, diabetom, renálnym či pridruženým KV ochorením. Pri všetkých týchto stavoch je potrebné dosiahnuť významné zníženie TK, čo je obťažné dosiahnuť pri monoterapii.

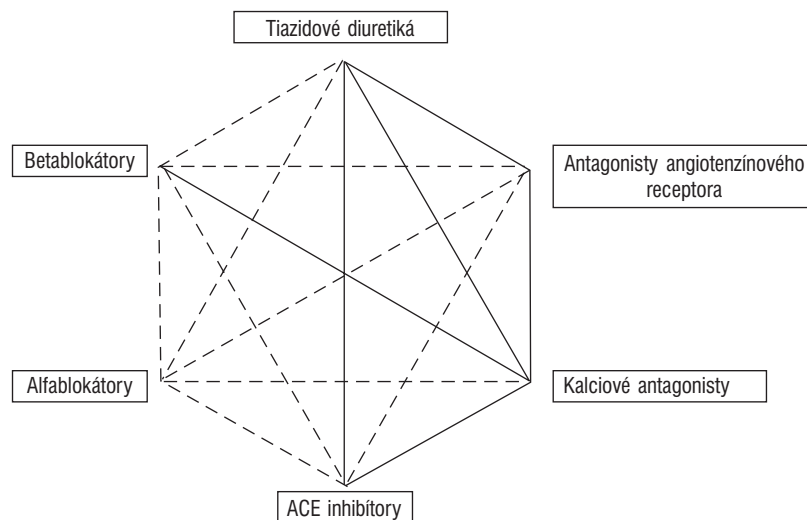
Antihypertenzíva z rôznych tried možno kombinovať, ak: 1. Majú rôzne a doplnajúce sa mechanizmy účinku. 2. Existuje dôkaz, že antihypertenzný účinok kombinácie je väčší ako pre každý liek

v kombinácii osobitne. 3. Kombinácia môže mať priaznivý profil tolerance, komplementárne mechanizmy účinku jednotlivých zložiek minimalizujú ich jednotlivé vedľajšie účinky. Zistilo sa, že účinné a dobre tolerované sú nasledovné kombinácie dvoch liekov, ktoré sa použili v randomizovaných štúdiách zameraných na účinnosť. Sú označené plnou neprerušovanou čiarou v diagrame **obrázku 4**.

- tiazidové diuretikum a ACE inhibítor
- tiazidové diuretikum a antagonistu angiotenzínových receptorov
- kalciový antagonist a ACE inhibítor
- kalciový antagonist a antagonistu angiotenzínového receptora
- kalciový antagonist a tiazidové diuretikum
- betablokátor a kalciový antagonist (dihydropyridínový)

Kombinácia tiazidového diuretika a betablokátoru sa úspešne použila v mnohých placebom i aktívne kontrolovaných štúdiách, ale existuje dôkaz o ich dysmetabolických účinkoch, ktoré môžu ešte zosilnieť pri ich spoločnom podávaní (state 4.4.5 a 4.5.5). Hoci je táto kombinácia stále prijateľná ako terapeutická alternatíva, u pacientov s MS a u pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu by sme sa jej mali vyhnúť. Kombinácia tiazidového diuretika s káliumšetriacim diuretikom (amilorid, triamteren alebo spironolaktón) sa používala počas dlhého obdobia ako prevencia straty draslíka pri používaní tiazidov, a tým aj možného zníženia incidencie náhlej smrti (591), pri prevencii poruchy glukózovej tolerance a poklesu incidencie diabetu spojenej s hypokaliémiou navodenou tiazidmi (592, 593). Kombinácia ACEI a antagonistu angiotenzínového receptora sa stala cieľom nedávnych štúdií. Hoci lieky zaradené do tejto kombinácie môžu spolu interferovať, aj keď na odlišných úrovniach, ale tým istým fyziologickým mechanizmom, ich kombinácia má o málo vyšší antihypertenzný účinok a pri diabetickej i nediabetickej nefropatii viac vyznačený antiproteinurický účinok ako každá zložka tejto kombinácie zvlášť (446, 594).

Ukázalo sa, že táto kombinácia zlepšuje prežívanie pri SZ (595). Či výhodu tejto kombinácie možno znásobiť jednoduchým zvýše-



Obrázok 4 Možné kombinácie medzi jednotlivými triedami antihypertenzív. Uprednostňované kombinácie vo všeobecnej populácii hypertonikov sú plné čiary. V rámkoch sú liekové triedy schválené ako prospešné na základe kontrolovaných intervenčných štúdií.

ním dávky každej jej zložky v monoterapii (449, 596), zostáva nejasné. Viac dôkazov o prospechu kombinácie antagonistu angiotenzínového receptora a ACEI poskytnú štúdia ONTARGET (339). Možné sú aj iné kombinácie, avšak tieto sa používajú menej často a dôkazy o ich terapeutickú účinnosti sú obmedzenejšie. Niektoré z týchto kombinácií sú označené prerušovanou čiarou v **obrázku 4**.

Kombinácie dvoch liekov v jednej tablete, obvykle v nízkych dávkach (ale niekedy tak v nižších i vyšších dávkach), sú široko dostupné, najmä: antagonistu angiotenzínového receptora a tiazidové diuretikum, alebo ACEI a tiazidové diuretikum alebo kalciový blokátor či betablokátor a diuretikum, ďalej tiazidové diuretikum s kálium šetriacim diuretikom. Hoci fixná dávka liekov v kombinácii síce obmedzuje flexibilitu titrovania dávky nahor či nadol, fixné kombinácie znižujú počet užívaných tabliet, čo je určitou výhodou pre spoluprácu pacienta pri liečbe (584, 597). Fixné kombinácie dávok možno nahradiť improvizovanými kombináciami, ktoré úspešne kontrolovali TK, a tiež v nízkych dávkach ich možno zväziť ako liečbu prvej voľby, ak je začiatkové použitie dvoch liekov v porovnaní s monoterapiou indikované. Treba zdôrazniť, že kombinácia dvoch liekov nie je stále schopná kontrolovať TK, u niektorých pacientov je nevyhnutné použitie troch či štyroch liekov, najmä u tých s renálnym ochorením a inými komplikovanými typmi hypertenzie. Ďalšie informácie o výhodách tohto terapeutického postupu budú dostupné po ukončení štúdie ACCOMPLISH (598), ktorá porovnáva účinok na KV morbiditu a mortalitu pri liečbe začatej fixnou kombináciou ACEI a kalciového antagonistu alebo diuretika.

7. Terapeutický prístup v špeciálnych podmienkach

7.1 Staroba (Panel 13)

Starší pacienti majú prospech z antihypertenzívnej medikamentózneho terapie v zmysle zníženej KV morbiditu a mortality, bez zreteľa na to, či majú systolicko-diastolickú hypertenziu alebo izolovanú systolickú hypertenziu (294, 471), ako sa ukázalo vo veľkom množstve randomizovaných štúdií, ktoré zahŕňali pacientov vo veku

60 – 70 rokov alebo viac. Metaanalýza týchto štúdií ukázala, že zníženie výskytu fatálnych a nefatálnych KV príhod, ako aj CMP, sa zistilo u liečených pacientov vo veku nad 80 rokov, hoci mortalita z akejkoľvek príčiny sa neznižila (599). Pozitívne účinky na morbiditu, ale nie na mortalitu, u veľmi starých pacientov nedávno potvrdila pilotná štúdia HYVET (600).

Randomizované kontrolované štúdie, ktoré ukázali prospech z antihypertenzívnej liečby oproti placebo alebo oproti žiadnej liečbe u starých pacientov so systolicko-diastolickou hypertenziou, používali v rámci liečby prvej línie buď diuretiká, alebo betablokátory (281, 282, 287, 288). Aktuálna metaanalýza naznačila, že v starobe môžu mať betablokátory menej vyjadrený preventívny účinok na KV príhody ako diuretiká, ale u mnohých týchto pacientov sa diuretiká a betablokátory používali spoločne (601). V štúdiách s izolovanou systolickou hypertenziou medzi lieky prvej línie patrili diuretiká (280) alebo dihydropyridínové kalciové blokátory (284). Kalciovými blokátormi sa liečba začala aj v dvoch čínskych štúdiách, v jednej so systolicko-diastolickou hypertenziou (285) a v druhej s izolovanou systolickou hypertenziou (286), v ktorých sa použilo viac alternatívne ako randomizované priradenie. Vo všetkých týchto štúdiách bola aktívna liečba nadradená placebo alebo žiadnej liečbe. Ostatné liekové skupiny sa používali iba v štúdiách, kde sa „novšie“ lieky porovnávali so „staršími“. Štúdia STOP-2 (314) zistila, že incidencia KV príhod bola podobná u starých hypertonikov randomizovaných ku kalciovému antagonistovi, ACEI alebo ku konvenčnej liečbe s diuretikom alebo betablokátorom. Štúdia ALLHAT (322) ukázala, že diuretikum, kalciový antagonist a ACEI ovplyvnili KV príhody rovnako v podskupine pacientov starších ako 65 rokov. Štúdia LIFE (332) ukázala, že v skupine 55 – 80-ročných hypertonikov s dokázanou hypertrofiou LK bol losartan ako antagonistu angiotenzínového receptora v porovnaní s betablokátorom atenololom účinnejší v znížení výskytu KV príhod, najmä CMP, a tiež u pacientov s izolovanou systolickou hypertenziou (602). Štúdia SCOPE (307) poukázala na zníženie výskytu nefatálnych CMP u hypertonikov starších ako 70 rokov liečených antihypertenzívmi vrátane antagonistu angiotenzínového receptora kandesartanu v porovnaní

Panel 13 Antihypertenzívna liečba v starobe

- Randomizované štúdie s pacientami so systolicko-diastolickou hypertenziou alebo izolovanou systolickou hypertenziou vo veku > 60 rokov ukázali, že antihypertenzívmi možno dosiahnuť významné zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality
- Medikamentóznú liečbu možno podľa všeobecných odporúčaní začať tiazidovými diuretikami, kalciovými antagonistami, ACE inhibítormi, antagonistami angiotenzínového receptora a betablokátormi. Štúdie zaoberajúce sa liečbou izolovanej systolickej hypertenzie ukázali pozitívny efekt tiazidov a kalciových antagonistov, pričom subanalýza ďalších štúdií tiež ukázala účinnosť antagonistov angiotenzínového receptora
- Kvôli väčšej pravdepodobnosti výskytu nežiaducich účinkov, najmä u veľmi starých a slabých osôb sú potrebné nižšie začiatkové dávky a postupná titrácia dávky
- Cieľová hodnota TK rovnaká ako u mladších pacientov, t. j. < 140/90 mmHg alebo nižšie, ak je tolerovaná. Veľa starých pacientov potrebuje na kontrolu TK dva alebo viac liekov a dosiahnutie zníženia systolického TK pod 140 mmHg môže byť obťažné
- Medikamentózna liečba má byť upravená podľa prítomnosti rizikových faktorov, poškodenia cieľových orgánov a pridružených kardiovaskulárnych a nekardiovaskulárnych ochorení, ktoré sú v starobe časté. Kvôli vyššiemu riziku posturálnej hypotenzie sa má TK merať vždy aj v stoji
- U osôb ≥ 80 rokov existujú nejednoznačné dôkazy o benefitoch antihypertenzívnej liečby. Neexistuje žiadny dôvod na prerušenie úspešnej a dobre tolerovanej liečby, ak pacient dosiahne vek 80 rokov

Panel 14 Antihypertenzívna liečba diabetikov

- U všetkých diabetikov je potrebné zintenzívniť nefarmakologické opatrenia s osobitnou pozornosťou venovanou redukcii telesnej hmotnosti a zníženiu príjmu soli u diabetikov 2. typu
- Cieľová hodnota TK má byť < 130/80 mmHg a medikamentóznú liečbu antihypertenzívmi možno začať už pri hodnotách TK vo vysokom normálnom rozmedzí
- Na zníženie TK možno použiť všetky účinné a dobre tolerované lieky. Často je potrebná kombinácia dvoch a viacerých liekov
- Dostupný dôkaz naznačuje, že zníženie TK má takisto ochranný účinok na vznik a progresiu renálneho poškodenia. Dodatočnú ochranu možno získať užívaním blokátora renín-angiotenzínového systému (antagonistu angiotenzínového receptora alebo ACE inhibítora)
- Blokátor renín-angiotenzínového systému má byť stálou súčasťou kombinovanej liečby a má byť uprednostňovaný pri monoterapii
- Prítomnosť mikroalbuminúrie má urýchliť začiatok antihypertenzívnej medikamentózne liečby, ako aj vstupný TK vo vysokom normálnom rozmedzí. Blokátory renín-angiotenzínového systému majú antiproteinurický účinok a treba ich používať uprednostňovať
- V liečebnej stratégii je potrebné zvážiť intervenciu voči všetkým kardiovaskulárnym rizikovým faktorom vrátane statínovej liečby
- Kvôli väčšej pravdepodobnosti posturálnej hypotenzie treba merať TK aj v stoji

s pacientami, ktorí dostávali antihypertenzívnu liečbu bez kandesartanu. Analýza podskupiny pacientov v štúdiu SCOPE s izolovanou systolickou hypertenziou ukázala signifikantné 42 % zníženie výskytu CMP u pacientov liečených kandesartanom (603). Z týchto dôvodov možno povedať, že u starších hypertonikov sa preukázal benefit najmenej jedného lieku z každej liekovej skupiny, t. j. u diuretik, betablokátorov, kalciových antagonistov, ACEI a antagonistov angiotenzínového receptora. Neexistujú dostatočné podklady pre stratégiu výberu antihypertenzíva v závislosti od veku (344).

Začatie antihypertenzívnej liečby u starých pacientov by sa malo riadiť všeobecnými odporúčaniami. Pred a počas liečby by sa mal TK merať vsede aj vstojí, pretože vyššie riziko posturálnej hypotenzie môže byť antihypertenzívmi zosilnené (604). Starší pacienti majú v porovnaní s mladšími častejšie prítomné iné RF, poškodenie cieľových orgánov a pridružené KV a nekardiovaskulárne klinické stavy. To znamená, že pri výbere antihypertenzíva prvej voľby je potrebné liek „ušiť na mieru“ individuálnemu pacientovi. Veľa pacientov bude na kontrolu TK potrebovať dva alebo viac liekov, pretože v starobe je často veľmi ťažké znížiť systolický TK pod 140 mmHg (492, 605).

Nie je jasná otázka, akou liečbou dosiahnuť optimálny diastolický TK. V post-hoc analýze riešitelia štúdie SHEP hodnotili úlohu diastolického TK u liečených pacientov s izolovanou systolickou hypertenziou (606) a dospeli k záveru, že dosiahnutý diastolický TK pod 70 mmHg, a najmä pod 60 mmHg, identifikuje vysokorizikóvu

skupinu s horšími výsledkami. Výsledky naznačili, že sa tak možno stalo v dôsledku prehnaneho liečenia („preliečenia“). V štúdiu Syst-Eur neexistoval dôkaz poškodenia pri znížení diastolického TK na 55 mmHg (pod touto hodnotou neexistujú dostatočné údaje), s výnimkou anamnézy KCHS pri vstupe do štúdie (607). V tej istej štúdiu sa nízky diastolický TK spájal s vyššou nekardiovaskulárnou mortalitou aj v placebovej skupine, čo naznačuje, že riziko týchto pacientov nevzniklo ako dôsledok prehnaneho liečenia („preliečenia“). Vyššia KV a nekardiovaskulárna mortalita pri hodnotách systolického TK pod 120 mmHg a diastolického TK pod 60 mmHg sa zaznamenala v metaanalýze niekoľko tisíc pacientov (487). Naznačuje to reverznú kazualitu, t. j. že začiatčne vysoké riziko môže byť zodpovedné za nadmerné zníženie TK počas liečby a nie opačne. Potrebné sú ďalšie štúdie, aby bolo možné zistiť, ako ďalej možno u starých pacientov bezpečne znížiť TK a ktoré hodnoty diastolického TK možno akceptovať pri izolovanej systolickej hypertenzii s cieľom optimálnej medikamentózne kontroly TK.

7.2 Diabetes mellitus (Panely 14 a 15)

Diabetes má dve odlišné formy: 1. typ, ktorý sa obvykle vyskytuje u mladších osôb a je charakterizovaný deštrukciou betabuniek a absolútnym nedostatkom inzulínu a 2. typ, ktorý je typický pre osoby v strednom a staršom veku a je charakterizovaný znížením schopnosti inzulínu pomôcť transportu glukózy cez membránu svalových buniek, hoci môžu byť prítomné i poruchy sekrécie inzulínu (168). Bežnejšou formou choroby je 2. typ, ktorý je približne 10- až

Panel 15 Antihypertenzívna liečba pacientov s renálnou dysfunkciou

- Renálna dysfunkcia a zlyhanie sú spojené s veľmi vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod.
- Ochrana proti progresii renálnej dysfunkcie má dve hlavné požiadavky: a) prísna kontrola TK (< 130/80 mmHg a ešte nižšie pri proteinúrii > 1g denne); b) zníženie proteinúrie na hodnoty čo najbližšie ku normálnym hodnotám
- Na dosiahnutie cieľovej hodnoty TK je obvykle potrebná kombinovaná liečba niekoľkými antihypertenzívami (vrátane kľúčových diuretik).
- Na zníženie proteinúrie sa vyžaduje liečba antagonistom angiotenzínového receptora alebo inhibítorom ACE alebo v prípade potreby kombináciou oboch.
- Existujú protichodné dôkazy, či blokáda renínového-angiotenzínového systému má prospešnú úlohu v prevencii alebo spomalení nefrosklerózy u hypertonikov bez diabetu a proteinúrie (možno okrem Afroameričanov). Zaradenie jedného z týchto liekov do kombinovanej liečby sa ukázalo ako prospešné.
- U pacientov s renálnym postihnutím treba často posúdiť integrovaný terapeutický prístup (antihypertenzíva, statíny, antiagreganciá), pretože títo pacienti majú veľmi vysoké kardiovaskulárne riziko.

20-krát častejší, než inzulínne závislý typ, pričom pri 2. type má hypertenzia prevalenciu až 70 – 80 % (453).

Koexistencia hypertenzie a diabetu akéhokoľvek typu podstatne zvyšuje riziko vývoja poškodenia obličiek, ako aj iných orgánov, čo vedie k vyššej incidencii CMP, KCHS, kongestívneho SZ, ochorenia periférnych ciev a KV mortality (454). Ako je uvedené v štádi 3.6.3, prítomnosť mikroalbuminúrie je včasným markerom renálneho ochorenia (245) a indikátorom zvýšeného KV rizika (178, 186, 248). Údaje o KV ochrane pri antihypertenznej liečbe sú pri diabete 1. typu obmedzené, hoci existuje dôkaz o konvenčnej liečbe a liečbe ACEI, ktoré oddaľujú progresiu nefropatie (434, 608).

Na základe dostupných dôkazov, ktoré boli predmetom diskusie v štádi 4.4, niet pochýb o tom, že zníženie TK pri diabete 2. typu má značný KV protektívny účinok bez zreteľa na použitý liek (296, 609). Placebom kontrolované štúdie s pozitívnymi výsledkami používali diuretiká (často v kombinácii s betablokátormi), kalciové antagony a ACEI, čo naznačuje, že ešte aj pri diabete KV benefit vzniká zo zníženia TK *per se*. Aktuálna metaanalýza poukazuje na skutočnosť, že zníženie TK môže navodiť ešte väčšie KV benefity u diabetikov 2. typu v porovnaní s nediabetikmi (296). Odporúčanie začatia liečby, keď je TK ešte vo vyššom normálnom rozmedzí a jeho zníženie na hodnoty < 130/80 mmHg podporujú údaje, ktoré sú predmetom diskusie v štádiach 5.1 a 5.2. Či však tieto nižšie hodnoty TK tiež pomáhajú spomaliť diabetickú nefropatiu, je menej jasné (pozri stať 4.5.4).

Niekoľko kontrolovaných randomizovaných štúdií skúmalo, či pri 2. type diabetu majú niektoré antihypertenzíva špecifický ochranný účinok na obličky, ktorý by uľahčil ochranu spojenú so znížením TK *per se*. Ako sa diskutovalo v štádi 4.5.4., sú to dôkazy nadsadenosti antagonistov angiotenzínového receptora alebo ACEI. Dô-

kaz je obzvlášť silný pre prevenciu a zníženie mikroalbuminúrie a proteinúrie. Pri diabete 2. typu možno odporúčať zníženie TK na < 130/80 mmHg. Intenzívne opatrenia spojené so zmenou životného štýlu treba implementovať s určitým dôrazom na intervencie (obmedzenie kalorického príjmu a zvýšená fyzická aktivita) na zníženie hmotnosti, pretože nadhmotnosť a obezita sú pri diabete 2. typu bežné a redukcia hmotnosti sa spája s poklesom TK a zlepšením tolerancie glukózy (168). Podávanie antihypertenzív treba zvážiť pri TK vo vysokom normálnom rozmedzí a pri mikroalbuminúrii (319, 473 – 475). V princípe možno uvažovať o všetkých antihypertenzívach, ale je potrebné dodržiavať účinnú kontrolu TK, ktorú sme schopní u diabetikov dosiahnuť osobitne ťažko, takže kombinácia dvoch a viacerých liekov bude potrebná častejšie. Betablokátory a tiazidové diuretiká by sa nemali uprednostňovať ako lieky prvej voľby, pretože môžu zhoršovať inzulínovú rezistenciu a viesť k zvýšeným dávkam alebo zvýšeniu počtu antidiabetík (316, 331). Dostupné dôkazy naznačujú, že pri mikroalbuminúrii alebo diabetickej nefropatii musí liečba začať v kombinácii lieku s účinkom proti renín-angiotenzínovému systému. Aktuálne dôkazy svedčia o tom, že pri diabete 2. typu inhibícia ACE zabraňuje mikroalbuminúrii (432). ACEI možno odporúčať tiež ako primárne preventívnu intervenciu nefropatie. Takisto je potrebné zvážiť podávanie hypolipidemík, lebo podľa výsledkov štúdie CARDS majú diabetici prospech z prísnej kontroly lipidového spektra (610).

7.3 Cerebrovaskulárne ochorenie (Panel 16)

7.3.1 Cievna mozgová príhoda a tranzitórny ischemický atak

Odporúčania ESH/ESC z roku 2003 už predložili dôkaz, že antihypertenzívna liečba je prospešná u pacientov s anamnézou CMP alebo tranzitórneho ischemického ataku. Zakladal sa na výsledkoch dvoch dvojito-slepých placebo kontrolovaných randomizovaných štúdií [štúdia PATS používala diuretikum indapamid (289) a štúdia PROGRESS ACEI perindopril, často v spojení s indapamidom (283)], ktoré dokázali približne 30 % zníženie opakovanej CMP u aktívne liečených pacientov. Tieto dve štúdie potvrdili benefity u pacientov s hypertenziou aj u normotonikov. V štúdiu HOPE sa pozoroval trend k pozitívnemu efektu ACEI versus placebo v podskupine pacientov s anamnézou CMP (611). Zníženie TK predstavuje účinnú sekundárne preventívnu stratégiu u pacientov s cerebrovaskulárnym ochorením, aj keď začiatkový TK je pod 140/90 mmHg, čo je predmetom diskusie v štádi 5.1.

Od publikovania Odporúčaní z roku 2003 sa nahromadili dôkazy, ktoré objasňujú úlohu antihypertenzívnej liečby u pacientov s cerebrovaskulárnym ochorením. Dodatočná analýza štúdie PROGRESS ukázala, že benefit zahŕňa ischemickú aj hemoragickú CMP (283) a jeho veľkosť závisí od rozsahu zníženia TK (480). V tejto štúdiu kombinovaná liečba perindoprilom a indapamidom znížila systolický TK o 12,3 mmHg a incidenciu CMP o 43 % (36 % ischemických CMP a 76 % hemoragických CMP), kým perindopril sám znížil systolický TK iba o málo a mal nesignifikantný (5 %) ochranný účinok proti CMP. Hodnota, na ktorú možno znížiť TK, aby sa dosiahli maximálne pozitívne účinky medzi prežívajúcimi po CMP a tranzitórnom ischemickom ataku, nie je úplne známa, aj keď posthoc analýza štúdie PROGRESS (480) poukazuje na cieľovú hodnotu systolického TK pod 130 mmHg.

Nazhromaždili sa tak isto údaje o používaní antagonistov angiotenzínového receptora. Analýza podskupiny štúdie SCOPE poukázala na signifikantné zníženie CMP a veľkých KV príhod u pacientov s anamnézou CMP, ktorí boli randomizovaní na liečbu kandesarta-

Panel 16 Antihypertenzívna liečba pacientov s cerebrovaskulárnym ochorením

- U pacientov s anamnézou cievnej mozgovej príhody alebo tranzitórneho ischemického ataku liečba antihypertenzívami značne znižuje incidenciu opakovania cievnej mozgovej príhody a tiež znižuje pridružené vysoké riziko kardiálnych príhod
- Antihypertenzívna liečba je prospešná u hypertonikov, u pacientov s krvným tlakom vo vysokom normálnom rozmedzí. Cieľová hodnota TK by mala byť < 130/80 mmHg
- Dôkazy zo štúdií naznačujú, že benefit značne závisí od zníženia TK *per se*. Možno použiť všetky dostupné lieky a ich racionálne kombinácie. Údaje zo štúdií sa väčšinou získali pri liečbe ACE inhibítormi a antagonistami angiotenzínového receptora podaných k základnej liečbe diuretikami a ku konvenčnej liečbe. Je potrebných viac dôkazov pred tým, ako potvrdia špecifické cerebrovaskulárne protektívne vlastnosti
- V súčasnosti neexistuje dôkaz, že zníženie TK má prospešný účinok pri akútnej cievnej mozgovej príhode, ale výskum stále prebieha. Odkedy sa získalo viac dôkazov, s antihypertenzívnou liečbou možno začať pri stabilnom klinickom stave po cievnej mozgovej príhode, obvykle niekoľko dní po príhode. V tejto oblasti je ešte potrebný ďalší výskum, pretože kognitívna dysfunkcia je prítomná u približne 15 % a demencia u 5 osôb starších ako 65 rokov
- V observačných štúdiách má pokles kognitívnych funkcií a incidencie demencie pozitívny vzťah k hodnotám TK. Jestvuje dôkaz, že oboje možno oddialiť antihypertenzívnou liečbou

nom v porovnaní s kontrolnou terapiou plus placebo (612). Ako už bolo uvedené v štúdiu MOSES (333) s hypertonikmi po cerebrovaskulárnej príhode, bola incidencia KV príhod menšia o 31 % pri liečbe eprosartanom (antagonistom angiotenzínového receptora) v porovnaní s kalciovým antagonistom nitrendipínom, ale zníženie výskytu opakovanej CMP (12 %) nedosiahlo úroveň štatistickej významnosti. Úloha redukcie TK sa síce zdá jasná, porovnateľná účinnosť rôznych antihypertenzív pri prevencii recidívy CMP si vyžaduje ďalšie výskumy.

Obmedzené informácie sú dostupné v oblasti želaného rozsahu a najlepších metód zníženia TK pri akútnej CMP. Ojedinelé dôkazy a patofyziologické údaje naznačujú, že pri akútnej CMP je porušená cerebrálna autoregulácia porušená najmä v a okolo infarktového alebo hemoragického ložiska a prudké zníženie TK môže viesť k hypoperfúzii v penumbra area a k zväčšeniu poškodenia (613). V nedávnej štúdiu s 339 hypertonikmi podávanie kandesartanu od prvého dňa po CMP významne a výrazne znížilo 12-mesačnú mortalitu a počet KV príhod (614). Kandesartan sa podával obom liečebným skupinám, okrem prvých pár dní, počas ktorých jedna skupina dostávala iba antagonistov angiotenzínového receptora, čo mohlo zväčšiť protektívne účinky nezávislé od TK alebo ochranný účinok kvôli rýchlejšej kontrole TK. Na objasnenie podstaty sú potrebné ďalšie randomizované štúdie týkajúce sa manažmentu TK počas akútnej CMP, pričom ich niekoľko práve prebieha (615, 616). Opatrnosť si však vyžaduje znižovanie TK počas prvých

hodín po CMP, pretože zvýšený TK, ktorý sa často zistil pri CMP má tendenciu k spontánnemu zníženiu počas nasledujúcich dní (614). Na druhej strane značné zvýšenie TK môže byť pre týchto ťažko postihnutých pacientov život ohrozujúce. Preto je potrebná rýchla redukcia hodnôt TK, ak je prítomný pľúcny edém, diskcia aorty a čerstvý IM. Za každých okolností by sa mal TK znižovať pomaly pri dôkladnej kontrole.

7.3.2 Kognitívna dysfunkcia a demencia

Niekoľko observačných štúdií ukázalo, že vysoký TK sa spája s kognitívnou dysfunkciou a že u hypertonikov alebo osôb s anamnézou hypertenzie sú niektoré formy demencie častejšie ako u ľudí s normálnym TK (270 – 272). Je známe, že vysoký TK vedie k ochoreniu malých ciev, ktoré je zodpovedné za lakunárne infarkty a lézie bielej hmoty, obe sú častejšie u hypertonikov a sú spojené s kognitívnym zhoršením (270, 617 – 620).

Zatiaľ neexistujú jednoznačné dôkazy, že zníženie TK sa spája so znížením rizika CMP. Miernejšie formy cerebrovaskulárneho ochorenia, ako je lézia bielej hmoty, poškodenie kognitívnych funkcií a progresia demencie sú ovplyvnené menej jasne. V štúdiu 4.5.3 sa na základe nedávnej metaanalýzy (406) diskutovalo o výsledkoch štúdií skúmajúcich účinky antihypertenzívnej liečby na rôzne kognitívne funkcie oproti placebo. Zníženie TK sa celkovo javilo ako priaznivé v zmysle mierneho zlepšenia kognitívnych funkcií a pamäte, ale bez prospešného účinku na schopnosť učenia. V súčasnosti kognitívne poškodenie u hypertonikov možno považovať za indikáciu na znižovanie TK. V tejto oblasti je potrebný ešte ďalší výskum, pretože dôkazy sú predbežné a kognitívna dysfunkcia je prítomná približne u 15 % osôb vo veku ≥ 65 rokov s 5 % prevalenciou demencie, ktorá stúpa až na 25 % vo veku ≥ 85 rokov (621).

7.4 Koronárna choroba srdca a srdcové zlyhávanie (Panel 17)

Pacienti s KCHS majú často zvýšený TK alebo anamnézu hypertenzie (622) a po IM je riziko následnej fatálnej alebo nefatálnej koronárnej príhody väčšie v prípade, ak je TK zvýšený (623, 624). Okamžite alebo po určitom čase od IM sa v placebom či aktívne kontrolovaných randomizovaných štúdiách skúšalo niekoľko betablokátorov ACEI a antagonistov angiotenzínového receptora, pričom sa pri tejto liečbe zistilo významné zníženie KV morbidít alebo mortality (340, 341, 482, 483, 625). V mnohých prípadoch sa štúdie zameriavali priamo na zistenie priameho protektívneho účinku na orgány viac ako na zníženie TK až do takej miery, že niektoré z týchto štúdií nehovorili o zmenách TK. Ak sa aj hlásili zmeny v TK, tieto boli v aktívne liečenej skupine pacientov, takže relatívnu váhu priamych a TK mediovaných benefitov nebolo možné objasniť. Nezávisle od mechanizmu existuje jasný dôkaz, ktorý uprednostňuje podávanie antihypertenzív, ako sú betablokátoary, ACEI a antagonisty angiotenzínového receptora u pacientov s čerstvým IM, najmä pri systolickej dysfunkcii (482, 483, 625).

Výsledky štyroch aktuálnych placebom kontrolovaných štúdií s pacientami s chronickou KCHS sú zhrnuté v štúdiu 4.2, tri štúdie (302 – 305), ale nie štvrtá (306), ukázali zlepšenie KV cieľov spojených so znížením TK. Dôležitú úlohu zníženia TK u pacientov s KCHS podporuje post-hoc analýza štúdie INVEST, ktorá ukázala u hypertonikov so známou KCHS bez zreteľa na typ liečby klesajúcu incidenciu KV príhod v spojitosti s dosiahnutým TK a bola značne menšia u pacientov s kontrolou TK ako bez nej (478). V rámci štúdií porovnávajúcich rozličné režimy liečby, štúdia INVEST zaznamenala rovnakú incidenciu koronárnych a KV príhod u hypertonikov s KCHS liečených buď verapamilom (prípadne plus

Panel 17 Antihypertenzívna liečba pacientov s koronárnou chorobou srdca a srdcovým zlyhávaním

- U pacientov po infarkte myokardu včasné podanie betablokátorov, ACE inhibítorov alebo antagonistov angiotenzínového receptora znižuje incidencia opakovaného infarktu myokardu a smrti. Tieto pozitívne účinky možno pripísať špecifickým ochranným vlastnostiam uvedených liekov, ale tiež možno pridruženému malému zníženiu TK
- Antihypertenzívna liečba je prospešná aj u hypertonikov s chronickou koronárnou chorobou srdca. Benefit možno získať rôznymi liekmi a ich kombináciami (vrátane kalciových antagonistov) a ukazuje sa, že sa spája so stupňom zníženia TK. Pozitívny účinok sa prejavil aj pri iniciálnej hodnote TK < 140/90 mmHg a dosiahnutí hodnoty TK okolo 130/80 mmHg alebo menej
- Anamnéza hypertenzie je bežná, kým zvýšený TK je relatívne zriedkavý u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním. Týchto pacientov možno liečiť tiazidmi a slučkovými diuretikami, ako aj betablokátorami, ACE inhibítormi alebo antagonistami angiotenzínového receptora a liekmi s antialdosterónovým účinkom pridaných k diuretikám. Kalciovým antagonistom, ak nie sú potrebné ku kontrole TK alebo angínóznych symptómov, sa treba vyhnúť
- Diastolické srdcové zlyhávanie je bežné u pacientov s anamnézou hypertenzie a má nepriaznivú prognózu. Neexistuje žiadny dôkaz o nadradenosti špecifických antihypertenzív

trandolapril) alebo atenololom (prípadne plus hydrochlórotiazid) (330). Tento záver doplnili údaje z veľkej podskupiny pacientov s hypertenziou a KCHS štúdie ALLHAT, ktorá ukázala tie isté incidence koronárných a KV príhod pri liečbe chlórťalidonom, lizinoprilom alebo amlodipínom (322).

Zdá sa teda, že pacienti s KCHS majú prospech zo zníženia TK, pričom nie je dôležité, ktorý liek TK znížil. Tvrdenia, že kalciové antagonisy môžu byť nebezpečné u pacientov s KCHS, sa vyvrátili. U pacientov s KCHS sa TK musí uvažlivo a postupne znižovať a pritom zabrániť tachykardii.

Zvýšený TK nie je častý u pacientov so zjavným SZ, pretože srdce ako pumpa zlyháva a srdcový výdaj je znížený. Množstvo randomizovaných štúdií ukázalo zlepšené prežívanie alebo menej hospitalizácií pri podávaní antihypertenzív. Pri liečbe možno použiť tiazidové a slučkové diuretiká, ako aj betablokátoary, lieky s antialdosterónovým účinkom, ACEI a antagonisy angiotenzínového receptora pridané k diuretickej liečbe (pozri kapitolu 4). Ak sa u pacientov so SZ vyskytuje hypertenzia aj pri užívaní týchto liekov, možno pridať kalciové antagonisy, najmä pri angíne pectoris. Narastajú dôkazy, že významná časť pacientov s chronickým SZ, najmä hypertonikov a starších ľudí, nemá systolickú dysfunkciu, ale skôr diastolickú dysfunkciu LK (pozri stať 3.6.1). V nedávnej štúdií sa zistilo, že podávanie antagonistu angiotenzínového receptora sa spája s miernym benefitom u pacientov so SZ a zachovanou systolickou funkciou (626), ale dôkazy sú ešte limitované a benefity podávania antihypertenzív pri tejto bežnej forme SZ potrebujú potvrdenie z prebiehajúcich štúdií.

7.5 Fibrilácia predsieni

Hypertenzia je v populácii najdôležitejším RF FP v populácii (627). FP zvyšuje riziko KV morbidity a mortality približne dva až päťnásobne so značným zvýšením rizika embolickej CMP (628). Zväčšená masa LK a zväčšenie ľavej predsieni nezávisle podmieniajú nový vznik FP (215). Hypertonici s týmito zmenami vyžadujú intenzívnu antihypertenzívnu liečbu. Kontrola TK sa nevyhnutne vyžaduje pri antikoagulačnej liečbe kvôli CMP a epizodám krvácania, ktoré sú častejšie pri systolickom TK > 140 mmHg (629). Vzhľadom na výsledky post-hoc analýz dvoch nedávnych štúdií (376 – 378) sa ukazuje nižšia incidencia novej FP pri užívaní antagonistov angiotenzínových receptorov (pozri kapitolu 4.5.1), tieto látky možno uprednostňovať, hoci sa čaká ešte na potvrdenie z prebiehajúcich štúdií.

U pacientov s predchádzajúcou FP dve štúdie zistili menšiu rekurenciu po pridaní antagonistov angiotenzínového receptora k amiodarónu (383, 384) (pozri kapitolu 4.5.1). Uvedené štúdie boli relatívne malé, a preto je potrebné potvrdenie z veľkých prebiehajúcich štúdií pred tým, než sa tieto látky budú podávať v rámci spoľahlivého odporúčania pre sekundárnu prevenciu FP. Antagonisty angiotenzínových receptorov možno uprednostniť tiež u pacientov s predošlými epizodami FP, ktorí vyžadujú antihypertenzívnu liečbu. Pri metaanalýze s publikovanými údajmi o primárnej a sekundárnej prevencii FP, ACEI a antagonisy angiotenzínového receptora znižovali incidencia týchto epizód u pacientov s paroxyzmálnou FP aj s kongestívnym SZ (630), čo naznačuje, že blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému týmito liekovými triedami je prospešná. Pri neprestajnej fibrilácii predsieni zostávajú betablokátoary a nedihydropyridínové kalciové antagonisy (verapamil a diltiazem) dôležitými triedami liekov na kontrolu komorovej odpovede.

7.6 Nediabetické ochorenie obličiek (Panel 15)

Pred érou antihypertenzív bolo renálne poškodenie u pacientov s primárnou hypertenziou časté. V roku 1955 Perera (631) opísal, že proteinúria bola v súbore 500 pacientov, ktorých sledoval do smrti, prítomná v 42 % a chronické obličkové zlyhanie v 18 %. Očakávaná dĺžka života bola u týchto pacientov po začatí renálneho poškodenia nie viac než 5 – 7 rokov. Po príchode antihypertenzív sa renálne komplikácie hypertenzie považovali za relatívne nie časté, ale pri zavedení vzorcov odhadujúcich glomerulovú filtráciu a clearance kreatinínu sa zistilo, že významná časť hypertonikov má poškodené renálne funkcie, čo je na druhej strane dôležitým RF KV ochorenia (252).

Ako je zhrnuté v stati 4.5.4, existujú dostačujúce dôkazy na odporúčanie znižovania TK u týchto pacientov prinajmenšom na hodnotu 120/80 mmHg, najmä pri prítomnosti proteinúrie. V niekoľkých štúdiách sa blokáda renín-angiotenzínového systému ukázala nadradená v oddialení terminálneho štádia obličkového ochorenia a vzostupu sérového kreatinínu a v znížení proteinúrie a mikroalbuminúrie (318, 430, 442). Toto sa ale v ďalších štúdiách nezistilo, napríklad ALLHAT (438). Dosiahnutie veľmi nízkeho cieľového TK si ale obvykle vyžaduje kombinovanú liečbu, preto sa zdá opodstatnené, aby každá kombinácia obsahovala buď ACEI, alebo antagonistu angiotenzínového receptora. V málo prípadoch, keď sa vystačí s jedným liekom, by to mal byť blokátor renín-angiotenzínového systému. Ak sa dosiahne cieľová hodnota TK, ale proteinúria zostáva > 1 g/deň (> 1g/g kreatinínu), treba liečbu posilniť (632). Existujú sľubné údaje o používaní ACEI a antagonistov angiotenzínového receptora v kombinácii (446, 450) alebo vysokých dávok antagonistov angiotenzínových receptorov (451, 452) za predpokla-

du, že sa starostlivo kontroluje možné riziko zvýšenia sérového kreatinínu a kália. V tejto oblasti sa pred závažnými odporúčaniami vyžaduje ešte ďalší výskum.

7.7 Hypertenzia u žien (Panel 18)

Vo vekovej skupine 30 – 44 rokov majú ženy typicky nižší systolický TK než muži (633). Systolický TK narastá s vekom prudšie u žien ako u mužov (634), čo znamená, že vo veku ≥ 60 rokov majú ženy vyšší TK a väčšiu prevalenciu hypertenzie. Kontinuálny vzťah medzi TK a KV ochorením je rovnaký u žien i mužov, okrem zníženej absolútnej incidencie KCHS u žien pred starobou (635). Pri metaanalýze individuálnych pacientov sa zistilo, že prospešný účinok antihypertenzívnej liečby oproti placebo bol rovnaký pre obe pohlavia (295). Doteraz sa nezrealizovala žiadna metaanalýza štúdií porovnávajúcich rôzne aktívne liečby so zameraním na pohlavie, ale väčšina štúdií ukázala rovnakú redukciu rizika rôznymi liečebnými režimami pri ktoromkoľvek pohlaví okrem štúdie ANBP 2, ktorá zistila benefit z liečby enalaprilom oproti liečbe hydrochlórtiazidom, ale iba u mužov (327) a štúdia VALUE, kde bol amlopilín účinnejší než valsartan pri znižovaní TK a znížení kardiálnych príhod u žien, avšak nie u mužov (636).

Najdôležitejším odporúčaním pre antihypertenzívnu liečbu u žien v plodnom veku je vyhýbanie sa potenciálne teratogénnym liekom. Zo súčasných antihypertenzív by fertílné ženy nemali užívať ACEI a antagonisty angiotenzínového receptora, alebo ich užívanie by mali okamžite ukončiť v prípade tehotenstva.

7.7.1 Orálne kontraceptíva

Orálne kontraceptíva zapríčínajú mierne zvýšenie TK u väčšiny žien a pri diagnostikovanej hypertenzii približne v 5 % (637, 638). Riziko KV komplikácií sa zistilo primárne u žien nad 35 rokov veku a u tých, ktoré fajčia (638). Hypertenzia navodená perorálnymi antikonceptívami je obvykle mierna a TK sa vracia do normálnych hodnôt počas šiestich mesiacov od ich vysadenia. Existujú proti-choďné správy o úlohe perorálnej kontracepcie pri indukcii akcelerovanej hypertenzie (639). Niektoré štúdie spájali perorálne kontraceptíva s biopťicky dokázaným renálnym poškodením pri neprítomnosti primárneho renálneho ochorenia (640). Všeobecne sa trauje, že estrogény sú hlavným faktorom zodpovedným za zvýšenie TK, avšak mechanizmus nie je stále známy (640). Hoci estrogény zlepšujú funkciu endotelu (641), ich podávanie môže tiež stimulovať syntézu angiotenzinogénu v pečeni (642), navyše distenzibilita artérií sa počas menštruačného cyklu v spojitosti so zmenami koncentrácie estrogénu mení (643). Uvádza sa, že používanie orálnych kontraceptív sa spája so zvýšenou albuminúriou (644).

Preparáty, ktoré obsahujú 30 μg estrogénu a 1 mg alebo menej progestogénu, sa považujú za relatívne bezpečné. Skrížená štúdia stratifikovanej náhodnej vzorky Angličaniek ukázala, že napriek skutočnosti, že najpoužívanejšie kombinované perorálne kontraceptívum používané v Anglicku v roku 1994 obsahovalo nízku dávku estrogénu, ženy užívajúce perorálnu antikoncepciu mali signifikantne vyššie hodnoty TK (2,3 mmHg/1,6 mmHg) (637). Vo veľkej prospektívnej štúdií s americkými zdravotnými sestrami sa zistilo zdvojnásobenie upraveného relatívneho rizika hypertenzie, ktoré bolo zdokumentované u súčasných užívateľiek nízкодávkovanej perorálnej antikoncepcie (638).

Niekoľko štúdií uskutočnených koncom 60. rokov podporilo spojitost medzi užívaním perorálnej antikoncepcie a CMP (645 – 647). Napriek nedávnym údajom (648), ktoré riešia otázku tohto klinicky dôležitého prepojenia pri užívaní nízкодávkovanej perorál-

Panel 18 Hypertenzia u žien

1. Liečba hypertenzie u žien

Odpoveď na antihypertenzíva a pozitívne účinky zo zníženia TK sú rovnaké u žien i mužov. Podávanie ACE inhibítorov a antagonistov angiotenzínového receptora sa treba vyhýbať u tehotných a tehotenstvo plánujúcich žien kvôli potenciálne teratogénnym účinkom počas tehotenstva

2. Orálne kontraceptíva

Kontraceptíva s nízkym obsahom estrogénov sa spájajú so zvýšeným rizikom hypertenzie, cievnej mozgovej príhody a infarktu myokardu. Tabletky iba s obsahom progestogénu je kontraceptívna voľba pre ženy s hypertenziou, ale ovplyvnenie kardiovaskulárnych výsledkov ešte nebolo dostatočne preskúmané

3. Hormonálna substitučná liečba

Existuje dôkaz, že jediným benefitom tejto liečby je klesajúca incidencia kostných fraktúr a rakoviny hrubého čreva, čo však sprevádza zvýšené riziko koronárnych príhod, cievnej mozgovej príhody, tromboembolizmu, rakoviny prsníka, ochorenia žľazníka a demencia. Táto liečba sa neodporúča ako kardioprotekcia u postmenopauzálnych žien

4. Hypertenzia v gravidite

- Preeklampsia v gravidite môže mať nepriaznivé následky pre plod i matku
- U tehotných žien so systolickým krvným tlakom 140 – 149 mmHg alebo diastolickým krvným tlakom 90 – 95 mmHg je potrebné zvážiť nefarmakologickú liečbu (vrátane prísneho dohľadu a obmedzenia námahy). Pri gestačnej hypertenzii (s alebo bez proteínúrie) je indikovaná medikamentózna liečba pri krvnom tlaku $\geq 140/90$ mmHg. Hodnoty systolického TK ≥ 170 alebo diastolického TK ≥ 110 mmHg si urgentne vyžadujú hospitalizáciu
- Pri nie závažnej hypertenzii sú liekmi voľby metyldopa, labetalol, kalciové antagonisty a menej často betablokatory
- Pri preeklampsii s pľúcny edémom je liekom voľby nitroglycerín. Nevhodná je diuretická liečba kvôli zníženému plazmatickému objemu
- Pri emergentnej situácii sú indikované: intravenózne labetalol, perorálne metyldopa a perorálne nifedipín. Intravenózne hydralazín nie je už liekom voľby z dôvodu značných perinatálnych nežiaducich účinkov. Intravenózna infúzia nitroprusidu sodného je užitočná pri hypertenznej kríze, ale treba sa vyhnúť prolongovanému podávaniu
- Suplementácia kalcia, rybí tuk a aspirín v nízkej dávke sa neodporúčajú. Nízka dávka aspirínu by sa však mohla použiť profylakticky u žien s anamnézou včasného vzniku preeklampsie

nej antikoncepcie, aktuálny systematický prehľad o kombinovanej perorálnej antikoncepcie užívannej ženami s hypertenziou, ukazuje vyššie riziko CMP a akútneho IM pri užívaní antikoncepcie v porovnaní so ženami, ktoré antikoncepciu neužívajú (649). Trombotická CMP sa častejšie zistila pri užívaní perorálnej antikoncepcie, pričom sa spájala s 2 – 6-násobným nárastom relatívneho rizika

venózne tromboembolickej choroby (650). Tabletky obsahujúca iba progestogén je voľbou pre ženy s vysokým TK, či už navodeným užívaním kombinovanej kontracepcie alebo v dôsledku iných príčin. Nepreukázala sa žiadna významná spojitosť medzi hypertenziou a užívaním tabletky obsahujúcej iba progestogén sa počas dvoj- až štvoročného obdobia sledovania nepreukázala (651). Tejtó problematike sa randomizované štúdie nevenovali, lebo plánovanie potomstva je predmetom osobnej voľby, čo sťažuje náhodné priradenie k aktívnemu či kontrolnému ramenu a je eticky problematické.

7.7.2 Hormonálna substitučná terapia

V západných krajinách sa u žien po menopauze vyskytuje prudšie zvýšenie systolického TK, ale nie je jasné, či je to v dôsledku veku alebo menopauzy, pretože štúdie, ktoré sa zaoberali týmto problémom dospeli k odlišným výsledkom, čo sa týka spojitosti medzi menopauzou a vyšším TK (652 – 655), ale nie k významným rozdielom TK (656 – 658). Nedávna skrížená štúdia s 18 326 ženami (652) naznačuje, že menopauza zvyšuje TK iba málo (okolo 3/3 mmHg) a je maskovaná presorickým účinkom starnutia. Niet pochyb, že ženy po menopauze sú nositeľkami zvýšeného rizika KV chorôb a že menopauza má nepriaznivý vplyv na viacero KV RF, čo rozšírilo záujem skúmania vplyvu hormonálnej substitučnej liečby na KV systém. Množstvo observačných štúdií ukázalo, že ženy užívajúce hormonálnu substitučnú liečbu mali lepší KV rizikový profil (659), zníženú prevalenciu koronárnej choroby (660) a CMP (661, 662) v porovnaní s tými, ktoré hormonálnu substitučnú liečbu neuvžívali. Menší vzostup systolického TK v závislosti od času sa v porovnaní s kontrolami uvádzal u postmenopauzálnych žien užívajúcich hormonálnu substitučnú liečbu (663). Zatiaľ sa nepotvrdil benefit na KV systém. Posledné veľké intervenčné štúdie ukázali pri užívaní hormonálnej substitučnej liečby zvýšené riziko rakoviny a KV ochorení (664, 665). Nedávny systematický prehľad (Cochrane) uvádzal, že jediným významným prospechom tejto liečby bol pokles incidencie kostných fraktúr a rakoviny hrubého čreva, ale súčasne sprevádzaný s významným zvýšením rizika koronárnych príhod, CMP, tromboembolizmu, rakoviny prsníka, ochorenia žľazníka a u žien nad 65 rokov s demenciou (666). V súčasnosti sa preto neodporúča podávať hormonálnu substitučnú liečbu postmenopauzálnym ženám za účelom kardioprotekcie (667).

7.7.3 Hypertenzia v tehotenstve

Hypertenzia v gravidite zostáva celosvetovo najčastejšou príčinou maternálnej, fetálnej a neonatálnej morbidity a mortality. V druhom trimestri TK normálne klesá a dosahuje hodnoty približne o 15 mmHg nižšie než pred tehotenstvom. V treťom trimestri sa hodnoty vracajú k hodnotám pred tehotenstvom, alebo ich môžu prevýšiť. Tieto zmeny sú príznačné pre normotenzné ženy, ako aj pre tie, ktoré boli predtým hypertoničkami, alebo sa u nich vyvinula hypertenzia v gravidite.

Definícia hypertenzie v gravidite nie je jednotná (2, 668). Kým v minulosti sa definícia zakladala na zvýšení TK počas druhého trimestra (zo začiatočného merania v prvom trimestri či pred tehotenstvom), v súčasnosti sa uprednostňuje definícia založená na absolútnych hodnotách TK (systolický ≥ 140 mmHg alebo diastolický ≥ 90 mmHg) (669). Diagnóza hypertenzie v tehotenstve by sa mala zakladať na najmenej dvoch meraniach vysokého TK pri dvoch odlišných príležitostiach. Hodnoty TK počas 24 hodín sa pri predikcii proteinúrie, rizika predčasného pôrodu, hmotnosti dieťaťa pri narodení a vo všeobecnom výsledku tehotenstva ukázali ako nadradené konvenčným meraniam (670 – 672). Tak pre diagnostické, ako

aj terapeutické účely môže byť užitočné vykonávať ambulantné monitorovanie TK, najmä u vysokorizikových tehotných žien s hypertenziou alebo s diabetom, alebo s renálnym ochorením. Ešte nedávno existovalo odporúčanie identifikovať diastolický TK Korotkovovou fázou IV (oslabenie oziev), ktoré sa uvádzalo ako najviac korešpondujúce s intraarteriálnym diastolickým TK oproti fáze V (vymiznutie oziev), pri ktorej sa namerali príliš nízke hodnoty (673). Fáza IV je ale ťažšie detekovateľná a má obmedzenú reproducibilitu (674), preto sa teraz odporúča meranie diastolického TK v tehotenstve pri fáze V (675, 676), pri fáze IV iba ak Korotkovove zvuky pretrvávajú až k 0 mmHg.

Hypertenzia v gravidite zahŕňa:

- **Preexistujúcu hypertenziu**, ktorá je komplikáciou 1 – 5 % tehotenstiev a definuje sa ako TK $\geq 140/90$ mmHg, ktorá buď tehotenstvo predchádza, alebo sa vyvíja ešte pred 20. gestačným týždňom a obvykle pretrváva viac ako 42 dní po pôrode. Môže byť spojená s proteinúriou.
- **Gestačná hypertenzia**, ktorá je navodená tehotenstvom bez proteinúrie. Gestačná hypertenzia spojená s významnou proteinúriou (> 300 mg/l alebo > 500 mg/24 hodín alebo lakmusovým papierikom zistené $\geq 2+$) sa označuje ako preeklampsia. Hypertenzia sa vyvíja po 20. gestačnom týždni a väčšinou sa do 42 dní po pôrode upraví. Gestačná hypertenzia je charakterizovaná slabou perfúziou orgánov.
- **Preexistujúca hypertenzia spojená s gestačnou hypertenziou a proteinúriou**. Preexistujúca hypertenzia sa po 20. gestačnom týždni spája s ďalším zhoršením TK a s odpadom bielkovín ≥ 3 g/denno pri 24-hodinovom zbere moču, čo korešponduje s predchádzajúcou definíciou „chronickej hypertenzie s prídruženou preeklampiou“.
- **Pred graviditou neklasifikovaná hypertenzia**. Hypertenzia s alebo bez systémových manifestácií založených na meraní TK po 20. gestačnom týždni bez zistenia predchádzajúcich hodnôt. Pri týchto podmienkach je dôležité opätovné stanovenie po 42 dňoch po pôrode. Ak hypertenzia už nie je ďalej prítomná, stav sa má reklasifikovať ako gestačná hypertenzia s alebo bez proteinúrie. Ak hypertenzia pretrváva, stav sa má reklasifikovať ako preexistujúca hypertenzia.

Edémy sa vyskytujú až v 60 % normálnych tehotenstiev a pri stanovení diagnózy preeklampsie sa už ďalej nepoužívajú. Hypertenzia v gravidite, osobitne gestačná, s alebo bez proteinúrie, môže zapríčiniť hematologické, renálne a hepatálne zmeny, ktoré môžu nepriaznivo ovplyvniť tak plod, ako aj matku. U tehotných žien so systolickým krvným tlakom 140 – 149 a/alebo diastolickým TK 90 – 95 mmHg treba zvážiť nefarmakologický manažment (677). V závislosti od hodnoty TK, gestačného veku a prítomnosti RF pre matku a plod musí manažment zahŕňať starostlivé sledovanie a obmedzenie námahy. Odporúča sa normálna diéta bez obmedzenia soli. Intervencie zamerané na zníženie incidencie gestačnej hypertenzie, najmä preeklampsie, ako je suplementácia kalcia (2 g denne) (678), rybí tuk (679) a terapia nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej (680) zlyhali a ďalej sa neodporúčajú. Kyselina acetylsalicylová (ASA) v nízkej dávke sa profylakticky používa u žien s anamnézou včasného vzniku (< 28 týždňov) preeklampsie. Hoci zníženie hmotnosti pomáha pri znižovaní TK, v tehotenstve sa u obéznych žien neodporúča pre možnú spojitosť so zníženou hmotnosťou novorodenca a následným nižším rastom dieťaťa (681).

Predmetom diskusií je stále podávanie antihypertenzív tehotným ženám s preexistujúcou miernou až stredne závažnou hyper-

tenziou. Tieto ženy majú po prvé nízke riziko KV komplikácií počas krátkeho trvania samotného tehotenstva s dobrými výsledkami pre matku i plod (682, 683), po druhé, hoci môže zníženie TK byť prospešné pre matku s hypertenziou, na druhej strane môže poškodiť uteroplacentárnu perfúziu, a tým ohroziť vývoj plodu (684, 685). Údaje o farmakologickej liečbe miernej až stredne závažnej hypertenzie u tehotnej ženy pochádzajú väčšinou zo štúdií, ktoré boli príliš malé, aby detekovali prognosticky mierne zníženie pôrodných komplikácií. Zdá sa opodstatnené odporučiť medikamentóznú liečbu pri systolickom TK ≥ 150 mmHg alebo diastolickom TK ≥ 95 mmHg. Nižší prah (140/90 mmHg) je indikovaný kedykoľvek počas gravidity u žien s gestačnou hypertenziou (s alebo bez proteinúrie), preexistujúcou hypertenziou spolu s gestačnou hypertenziou, alebo hypertenziou so subklinickým orgánovým poškodením alebo symptómami. Pri systolickom TK ≥ 170 mmHg alebo diastolickom krvnom tlaku ≥ 110 mmHg je potrebná okamžitá hospitalizácia. V tehotenstve možno zníženie TK docieľiť intravenóznym podaním labetalolu, perorálnym podaním metyldopy alebo nifedipínu.

Intravenózne hydralazín nie je už liekom voľby kvôli značným perinatálnym nežiaducim účinkom v porovnaní s ostatnými liekmi (686). Intravenózna infúzia nitroprusidu sodného zostáva liečbou voľby pri hypertenznej kríze, ale treba sa vyhnúť prolongovanému podávaniu, ktoré je rizikové pre fétus a jeho otravu kyanidom, keďže nitroprusid je metabolizovaný na tiocyanát (687).

Pri preeklampsii s pľúcny edémom je liekom voľby nitroglycerín. Pri nezávažnej hypertenzii a pri neemergentných situáciách sa uprednostňujú metyldopa, labetalol a kalciové blokátory. Atenolol by sa mal počas tehotenstva podávať s opatrnosťou kvôli možnosti rastu plodu, ktoré súvisí s trvaním liečby (688). ACEI a antagonisty angiotenzínového receptora by sa v gravidite nikdy podávať nemali. Diuretická liečba je pri preeklampsii so zníženým plazmatickým objemom nevhodná, okrem prítomnosti oligúrie. Intravenózne podanie magnéziumsulfátu sa pri prevencii a liečbe eklampsie potvrdilo ako účinné (689). Pri gestačnej hypertenzii s proteinúriou a pri nežiaducich stavoch, ako sú poruchy vízu, poruchy koagulácie alebo ohrozenie plodu, je vhodná indukcia pôrodu. Všetky podávané antihypertenzíva sa vylučujú do materského mlieka, aj keď vo väčšine antihypertenzív je ich koncentrácia v materskom mlieku veľmi nízka (okrem propranololu a nifedipínu, ktorých koncentrácie sú rovnaké ako v plazme matky). Ženy s predchádzajúcou gestačnou hypertenziou majú zvýšené riziko KV ochorenia v neskoršom živote (690, 691), čo môže závisieť od relatívne hyperandrogénneho stavu a ďalej od zmien funkcie endotelu, metabolizmu sacharidov a tukov.

7.8 Metabolický syndróm (Panel 19)

MS obsahuje stavy charakterizované rôznymi kombináciami abnormalít glukózového a lipidového metabolizmu, a TK. Jednoduchá a široko prijatá definícia (hoci nie univerzálne) bola tá, ktorú navrhol The National Cholesterol Education Program Adult Treatment (49). Základnými charakteristikami MS sú: 1. Vysoká prevalencia s vekom (do 30 – 40 %) v strednom veku a v starobe. 2. KV morbidita a mortalita je značne vyššia v porovnaní s osobami bez prítomnosti syndrómu (69, 692 – 694). 3. Troj- až šesťnásobný vzostup rizika vzniku diabetu 2. typu (695, 696), vyššie riziko novovzniknutej hypertenzie (31 – 33, 476). 4. Časté spojenie so subklinickým orgánovým poškodením, ako je mikroalbuminúria, znížená glomerulová filtrácia (697 – 699), stuhnutie artériovej steny (700), hypertofia LK, diastolická dysfunkcia, zväčšenie predsieňe (69, 697, 698, 701 – 703) a v niektorých štúdiách zhrubnutie steny karotickej artérie (704) s detekovateľným poškodením bez zreteľa na prí-

Panel 19 Metabolický syndróm

- Metabolický syndróm je charakterizovaný kombináciou viscerálnej obezity a zmien v metabolizme glukózy, lipidov a v hodnotách krvného tlaku. Má vysokú prevalenciu v strednom veku a v starobe
- Osoby s metabolickým syndrómom majú tiež vyššiu prevalenciu mikroalbuminúrie, hypertrofie ľavej komory a tuhosti artériovej steny v porovnaní s pacientmi bez neho. Ich kardiovaskulárne riziko je vysoké a šanca vývoja diabetu značne rastie
- U pacientov s metabolickým syndrómom majú diagnostické postupy zahŕňať hlbšie zhodnotenie subklinického orgánového poškodenia. Žiaduce je ambulantné monitorovanie TK, a meranie TK v domácom prostredí
- U všetkých osôb s metabolickým syndrómom treba odporučiť opatrenia v zmysle zmien životného štýlu. Pri hypertenzii je potrebné začať s medikamentóznou liečbou, ktorá nebude zvyšovať pravdepodobnosť vzniku diabetu. Možno preto použiť blokátor renín-angiotenzínového systému, ktorý sa v prípade potreby dá doplniť kalciovým antagonistom alebo nízkou dávkou tiazidového diuretika. Je vhodné znížiť hodnoty TK po normálne rozmedzie
- Nedostatok dôkazov zo špecifických klinických štúdií zabraňuje formulovaniu závažných odporúčaní na užívanie antihypertenzív u všetkých osôb s metabolickým syndrómom s vysokým normálnym krvným tlakom. Existujú dôkazy, že blokovanie renín-angiotenzínového systému môže tiež oddialiť vývoj hypertenzie
- Statíny a antidiabetiká možno podávať pri dyslipidémii a diabete. Ukázalo sa, že inzulínové senzitivizéry značne redukovávajú nový vznik diabetu, ale ich výhody a nevýhody pri zvýšenej glykémii nalačno alebo poruche glukózovej tolerance ako súčasť metabolického syndrómu je potrebné ešte dokázať

tomnosť alebo neprítomnosť hypertenzie ako súčasť MS (69, 705). Prítomnosť hypertrofie LK sa spája s vyšším rizikom (69), ako je zvýšenie TK doma či pri ambulantnom monitorovaní alebo v ambulancii (69). MS často sprevádzajú zvýšené hodnoty zápalových markerov (hsCRP), čo môže prispievať k ateroskleroze (706) a spôsobí ďalšie zvýšenie KV rizika (172, 707).

Súčasná odporúčania považujú zníženie telesnej hmotnosti nízkokalorickou diétou a telesným cvičením za prvoradú a hlavnú liečebnú stratégiu u osôb s MS (708). Cieľom je znížiť hmotnosť o 7 – 10 % počas 6 – 12 mesiacov miernou redukciou kalorického príjmu (o 500 – 1 000 kalórií denne), čo je obvykle účinnejšie než extrémna diéta (709). Nutričná liečba znamená nízky príjem saturovaných tukov, transforiem mastných kyselín, cholesterolu a jednoduchých sacharidov, a zvýšenie príjmu ovocia, zeleniny a celozrnných potravín (710). Dlhodobé udržiavanie zníženej hmotnosti možno najlepšie dosiahnuť pravidelným cvičením (napríklad stredná intenzita telesnej aktivity minimálne 30 minút denne) (711). V programe „the Diabetic Prevention Program“ a v štúdií „the Finnish Diabetes Prevention Study“ (712, 713) práve úprava životného štýlu znížila progresiu smerom k diabetu 2. typu takmer o 60 %, pričom účinok bol väčší ako pri liečbe metformínom. V sekundárnej

analýze programu „the Diabetic Prevention Program“ klesla prevalencia MS počas 3,2 roka z 51 na 43 % práve v skupine so zmeneným životným štýlom, kým v skupine štandardnej starostlivosti sa zistil vzostup prevalencie z 55 na 61 % (714). Úpravy životného štýlu majú preto ochranný účinok.

U pacientov s MS sa okrem antihypertenzívnej liečby v prípade prítomnosti hypertenzie vyžaduje ešte liečba antidiabetikami pri diabete alebo hypolipidémikami pri hyperlipidémii. Keďže u hypertonikov sa vyskytuje vysoké KV riziko, je potrebné pokračovať v prísnej kontrole TK, t. j. znížiť hodnoty TK na menej než je vysoké normálne rozmedzie, ktoré je pri tomto syndróme bežné (69). Optimálne hodnoty TK, ktoré je potrebné dosiahnuť u pacientov s MS, sa doteraz neskúmali. Ako sa už spomínalo v statiach 4.4.5, 5.5 a 6.2.1, iba ak nie sú známe špecifické indikácie, u osôb s MS je potrebné sa vyhnúť betablokátorom pre ich nežiaduce účinky na incidenciu novovzniknutého diabetu, ako aj na telesnú hmotnosť (715), inzulínovú senzitivitu a lipidový profil (716). Tieto účinky sa zdajú menej vyznačené alebo chýbajú pri nových betablokátoroch s vazodilatačným účinkom, ako je karvedilol a nebivolol (572, 717). Diabetogénny a ďalší dysmetabolický účinok je charakteristický pre tiazidové diuretiká, najmä vo vysokých dávkach (455), preto ich používanie pri liečbe prvej línie sa u pacientov s MS neodporúča. Triedy, o ktorých treba uvažovať, sú antagonisty angiotenzínového receptora a ACEI, ktoré sa v porovnaní s inými antihypertenzívami spájajú s nižšou incidenciou diabetu (455, 458, 460, 718) a majú tiež priaznivý účinok na orgánové postihnutie (pozri kapitolu 4.5). Ak nie je TK monoterapiou dobre kontrolovaný jedným z týchto liekov, možno pridať dihydropridínový alebo nedihydropridínový kalciový blokátor, pretože kalciové blokátory sú metabolicky neutrálne a majú tiež priaznivé účinky na orgánové postihnutie (pozri kapitolu 4.5). Kombinácia blokátora renín-angiotenzínového systému a kalciového antagonistu sa spája s nižšou incidenciou diabetu v porovnaní s konvenčnou liečbou diuretikami alebo betablokátorom (330, 331). Keďže jedinci s MS sú často obézni a majú „soľ-senzitívny TK“, (719), možno ako druhý tretí krok pridať nízku dávku tiazidového diuretika. Tiazidové diuretiká môžu mať aj pri nízkej dávke dysmetabolické účinky (331, 455, 720), ale znižujú koncentráciu draslíka v sére v menšej miere, čo oslabuje nepriaznivý účinok hypokaliémie na inzulínovú rezistenciu, poruchu tolerancie glukózy a novovzniknutý diabetes (721). Ukázalo sa, že udržiavaním kaliémie sa predchádza tiazidmi indukovanej poruche tolerancie glukózy (592, 593). To naznačuje, že kombinácia tiazidov a kálium šetriacich diuretiká môže byť oproti samým tiazidovým diuretikám metabolicky výhodná.

Nedostatok špecifických intervenčných štúdií pri MS bráni akýmkoľvek záväzným odporúčaniam spájať u pacientov s MS bez hypertenzie a diabetu úpravy životného štýlu s antihypertenzívnou liečbou, hoci nahromadenie rôznych RF a častá prítomnosť orgánového postihnutia zvyšuje KV riziko týchto pacientov. Údaje pre a proti podávaniu blokátorov renín-angiotenzínového systému, ak majú títo pacienti hodnoty TK vo vysokom normálnom rozmedzí, sú zhrnuté v kapitole 5. Hlavným terapeutickým postupom by mala zostať intenzívna úprava životného štýlu, ale v niektorých prípadoch treba zväziť lieky, ako sú blokátory renín-angiotenzínového systému pre ich potencionálnu schopnosť predchádzať novému vzniku hypertenzie, diabetu a vzniku orgánového postihnutia, ktoré sú pri tomto vysokorizikovom stave bežné. Neexistujú kompletne dôkazy, či pri neprítomnosti diabetu môžu osoby s MS mať benefit z užívania antidiabetík. V prehľade piatich prospektívnych štúdií s inhibítormi alfa-glukozidázy u osôb s poruchou glukózovej tolerancie nalačno sa uvádzala znížená incidencia diabetu 2. typu. Nenašiel sa nijaký

významný rozdiel v mortalite, iných druhoch morbidít, v glykovanom hemoglobíne a TK (722). Inzulínové senzitivizéry tiazolidindióny boli schválené na použitie pri liečbe diabetu 2. typu vzhľadom na ich schopnosť stimulovať PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ), na ktorý v menšej miere pôsobia aj niektoré blokátory angiotenzínových receptorov (723, 724).

Jedna z týchto látok, rozigitazón, sa skúšala u pacientov s poruchou tolerancie glukózy a ukázalo sa, že je významne účinný pri prevencii novovzniknutého diabetu (725). Tieto látky však zvyšujú hmotnosť a indukujú retenciu tekutín, čím je rovnováha medzi jeho benefitmi a nevýhodami pri neprítomnosti zjavného diabetu nejasná. Pioglitazón u diabetikov indukoval významné zníženie incidencie veľkých KV príhod (726), pričom táto trieda liekov má malý, ale významný hypotenzívny účinok (727). Dlhodobé zníženie telesnej hmotnosti a obvodu pásu, ako aj priaznivé zmeny ostatných metabolických RF KV chorôb (ako je plazmatická glykémia, HDL cholesterol, sérové triacylglyceroly a inzulínová rezistencia) sa nedávno preukázali pri užívaní blokátora endokanabinoidného C₁ receptora rimonabantu v placebom kontrolovaných štúdiách (728 – 731). Existuje tiež dôkaz, že podávanie rimonabantu nezvyšuje a môže ešte aj o málo znížiť TK. Vplyv rimonabantu na KV riziko je v súčasnosti predmetom výskumu u prospektívnych štúdiách (732).

Záver: U hypertonikov s MS by mali byť diagnostické postupy rozsiahlejšie než obvykle kvôli vyššej prevalencii poškodenia viacerých orgánov a zvýšených hladín zápalových markerov. Intenzívne zmeny týkajúce sa životného štýlu treba podporovať spolu s antihypertenzívnou liečbou pri hodnote TK \geq 140/90 mmHg (uprednostňovať blokátor renín-angiotenzínového systému, v prípade potreby spolu s kalciovým antagonistom alebo tiazidovým diuretikom v nízkej dávke). V súčasnosti nemožno všeobecne odporúčať podávanie blokátora renín-angiotenzínového systému, ak je TK ešte stále vo vysokom normálnom rozmedzí s cieľom ochrany proti orgánovému poškodeniu a prevencii novovzniknutého diabetu alebo hypertenzie. Podobne u pacientov s MS a diabetom 2. typu treba podávať antidiabetiká, ale neexistujú záväzné odporúčania týkajúce sa ich užívania alebo užívania inzulínových senzitivizérov u osôb, ktoré majú iba poruchu glukózovej tolerancie. U osôb, ktorým sa podávali statíny, sa zistila nižšia incidencia príhod, preto treba zväziť aj podávanie hypolipidémik (733). Skúmajú sa farmakologické prístupy u pacientov s MS bez hypertenzie či diabetu. Pri nesúlade výsledkov z rozličných klinických štúdií treba v bežnej praxi brať do úvahy, že adherencia k zmene životného štýlu je nízka a trvalé zníženie telesnej hmotnosti je zriedkavosťou (734).

7.9 Rezistentná hypertenzia

Hypertenzia sa obvykle definuje ako rezistentná alebo refrakterná k liečbe, ak terapeutický plán, ktorý zahŕňal zmenu životného štýlu a podávanie najmenej troch liekov vrátane diuretika v adekvátnych dávkach, zlyhal pri znižovaní systolického a diastolického TK na cieľovú hodnotu. Podľa tejto definície je prevalencia rezistentnej hypertenzie vysoká: napríklad v štúdiu ALLHAT kohorta 8 % pacientov dostávala \geq 4 lieky a zistilo sa, že minimálne v 15 % by sa mala klasifikovať ako rezistentná hypertenzia (322). V takýchto situáciách treba pacienta odoslať ku špecialistovi alebo do centra zaoberajúceho sa hypertenziou, pretože rezistentná hypertenzia sa často spája so subklinickým orgánovým postihnutím a vysokým prirátateľným KV rizikom (735).

Príčiny rezistentnej hypertenzie sú uvedené v paneli 20. Jednou z najbežnejších príčin rezistentnej hypertenzie je slabá spo-

Panel 20 Príčiny rezistentnej hypertenzie

- Slabá spolupráca pri terapii
- Nespolupráca pri zmene životného štýlu: nárast hmotnosti, veľký príjem alkoholu (nemierne pitie na večierkoch)
- Pokračovanie v užívaní liekov zvyšujúcich TK (sladké drievko, kokaín, glukokortikoidy, nesteroidné antireumatiká a pod.)
- Obštrukčné spánkové apnoe
- Sekundárna príčina
- Ireverzibilné alebo ťažko reverzibilné orgánové poškodenie
- Objemové preťaženie z dôvodu: neadekvátnej diuretickej liečby, progresie renálnej insuficiencie, vysokého príjmu sodíka, hyperaldosteronizmu

Príčiny nepravnej rezistentnej hypertenzie

- Izolovaná hypertenzia v ordinácii (hypertenzia „bieleho plášťa“)
- Nepoužívanie veľkej manžety na veľké rameno
- Pseudohypertenzia

lupráca pri medikamentóznej liečbe alebo pri odporúčaných zmenách životného štýlu (najmä eliminácia abúzu alkoholu). V tejto situácii sú možné dve voľby. Pomôcť môže ukončenie medikamentóznej liečby pod starostlivým lekárskej dohľadom, ktorú možno opätovne začať v novom jednoduchšom režime; alebo pacienta krátko hospitalizovať a podávať liečbu pri monitorovaní TK. Inou, nie nečastou príčinou rezistentnej hypertenzie, je obštrukčné spánkové apnoe (736 – 739), možno kvôli dlhodobej nočnej hypoxii a stimulácii chemoreceptorov, ako aj spánkovej deprivácii. Bezpodmienečne treba vylúčiť príčiny sekundárnej hypertenzie (pozri kapitola 9). Napríklad skrytá stenóza renálnej artérie môže byť príčinou hypertenzie refraktérnej ku liečbe, a hoci sú šance na zlepšenie väčšie u mladých pacientov, stále možno redukovat liečbu aj u starších ľudí po intervenčnom výkone, akým je revascularizácia často vykonaná balónikovou angioplastikou či stentingom. Problémy so znížením TK po cieľové hodnoty môžu byť následkom rozsiahleho KV postihnutia, ktoré je ťažko alebo veľmi pomaly reverzibilné. Objemové preťaženie môže byť dôsledkom progresie renálnej insuficiencie, nadmerného príjmu soli, hyperaldosteronizmu a najčastejšie nedostatočnej diuretickej liečby. Treba taktiež zvážiť možnosť nepravnej hypertenzie, ako je hypertenzia izolovaná len v ordinácii („biely plášť“) a nepoužívanie veľkých manžiet na veľké ramená (čo vedie ku nadhodnoteniu hodnôt TK). U starých treba vylúčiť možnosť pseudohypertenzie, t. j. stavu, pri ktorom vysoká tuhosť artériovej steny môže brániť jej stlačeniu manžetou zvonku, čím možno namerať falošne vyššie hodnoty TK ako sú reálne hodnoty.

Prvým krokom v manažmente rezistentnej hypertenzie je starostlivá anamnéza, dôkladné vyšetrenie pacienta a diagnostické metódy na optimálne vylúčenie sekundárnych príčin hypertenzie, medzi ktoré patrí ambulantné monitorovanie TK, ktorým možno bližšie charakterizovať stupeň jeho zvýšenia a nárast KV rizika (96). Bude nevyhnutné zistiť, aká je spolupráca pacienta a starostlivý odber anamnézy, ktoré sú kľúčom ku príčine: napríklad pitie alkoholu môže vysvetliť, prečo možno TK u danej osoby ťažšie kontrolovať.

Tabuľka 8 Emergentné stavy pri hypertenzii

- Encefalopatia pri hypertenzii
- Zlyhanie ľavej komory pri hypertenzii
- Infarkt myokardu pri hypertenzii
- Nestabilná angína pectoris pri hypertenzii
- Disekcia aorty pri hypertenzii
- Ťažká hypertenzia spojená so subarachnoidálnym krvácaním alebo cerebrovaskulárnou príhodou
- Kríza pri feochromocytóme
- Užívanie drog, ako sú amfetamíny, LSD, kokain alebo extáza
- Perioperačná hypertenzia
- Ťažká preeklampsia alebo eklampsia

Veľa pacientov bude potrebovať podávanie viac než troch liekov. V súčasnosti sa randomizované štúdie nevenovali optimálnej voľbe tretieho, štvrtého a piateho antihypertenzíva. Nedávne observačné štúdie naznačujú, že spironolaktón ako antagonist aldosterónu poskytuje významné zníženie TK, ak sa u pacientov s rezistentnou hypertenziou pridá k liečbe s viacerými liekmi (575, 740). V jedinej placebom kontrolovanej randomizovanej štúdií Saha a spol. (741) zistili vyšší hypotenzívny účinok amiloridu v porovnaní so spironolaktónom. Zistilo sa, že spironolaktón podávaný v relatívne malých dávkach (25 – 50 mg denne) môže mať dobrú antihypertenzívnu odpoveď (742). Takisto sa uvádza dobrá odpoveď na amilorid (743). V súčasnosti nie je známe, či je dobrá odpoveď na antialdosterónové látky u niektorých osôb s rezistentnou hypertenziou dôsledkom neobjasneného primárneho hyperaldosteronizmu, alebo sekundárneho hyperaldosteronizmu indukovaného viacerými liekmi. Uvádzaná účinnosť malých dávok týchto liekov sa spája s nižšou pravdepodobnosťou vedľajších účinkov pri užívaní spironolaktónu, avšak potrebná je kontrola sérového draslíka i kreatinínu, pretože mnohí z týchto pacientov majú poškodené obličkové funkcie a pravdepodobne konkomitantne užívajú blokátory renín-angiotenzínového systému. Predmetom výskumu sú výhody podávania antagonistov endotelínu u pacientov s rezistentnou hypertenziou. U týchto pacientov sa nedávno uvádzala spojitost zníženia TK chronickou stimuláciou karotického sínusu pomocou implantovateľných elektrických zariadení (744).

7.10 Emergentné stavy pri hypertenzii

Emergentné stavy pri hypertenzii sa pozorujú pri ťažkých formách hypertenzie a spájajú sa s akútnym poškodením cieľových orgánov. Značné vzostupy TK spojené s akútnym orgánovým postihnutím, ako sa niekedy vyskytujú v starobe pri izolovanej systolickej hypertenzii, treba liečiť okamžite, ale tým istým spôsobom ako pri chronickom zvýšení TK. Najvýznamnejšie emergentné situácie spojené s hypertenziou sú uvedené v **tabuľke 8**. Takého stavy sú zriedkavé, ale môžu byť život ohrozujúce. Za týchto podmienok musí byť liečba hypertenzie rýchla. Treba opatrnosť, aj keď veľmi rýchle zníženie TK nemusí byť spojené s komplikáciami, akými sú hypoperfúzia mozgu a mozgový infarkt alebo poškodenie myokardu alebo obličiek.

Nadmernému či rýchlemu zníženiu TK sa treba vyhnúť pri akútnej cievnnej príhode (pozri stať 7.3.1).

7.11 Malígna hypertenzia

Hoci sa rezistentná a malígna hypertenzia zreteľne prekrývajú, v najrozvinutejších spoločnostiach sa malígna hypertenzia nepozoruje často a väčšinou je prítomná v ekonomicky slabších skupinách.

Malígna hypertenzia zahŕňa závažné zvýšenie artériového TK (diastolický TK je obvykle, ale nie vždy > 140 mmHg) s cievnym poškodením, ktoré sa môže prejaviť ako hemorágie do sietnice, exsudáty a/alebo edém papily zrakového nervu (745). Niektorí lekári používajú pri takomto syndróme bez prítomnosti edému papily zrakového nervu termín akcelerovaná hypertenzia. Malígnu hypertenziu možno vidieť pri rôznych stavoch. Závažná alebo nedostatočne liečená esenciálna hypertenzia je obvykle najbežnejšou predzvesťou malígnej fázy hypertenzie, hoci v rôznych štúdiách bola prítomnosť sekundárnej príčiny hypertenzie pravdepodobne podhodnotená (746). Uvádza sa, že veľké množstvo pacientov s malígnu hypertenziou sú aktívni fajčiari, a čierna rasa je postihnutá častejšie než biela (kaukazská) (747). Prevalencia tohto stavu medzi hypertonikmi sa následkom včasnejšej liečby hypertenzie a účinnejších terapeutických postupov, ako i poklesu najpredisponujúcejších príčin podstatne zmenšila. Porušenie autoregulácie v dôsledku vysokých hodnôt TK, akým je vystavená stena artérie, je príčinou malígnej hypertenzie s nepriaznivou prognózou. Patologické štúdie zaoberajúce sa cievnou stenou preukázali myointimálnu proliferáciu a fibrinoidnú nekrózu. Závažnosť proliferatívnej odpovede je paralelná so závažnosťou a dĺžkou trvania vysokého TK (748). Fibrinoidná nekróza má za následok spazmy a sťažujú dilatáciu malých arteriol. Presakovanie tekutiny do extracelulárneho priestoru sa spája s malými hemorágiami a taktiež poškodením cieľových orgánov (748).

Najnebezpečnejším stavom, ktorý sa spája s malígnu fázou, je hypertenzná encefalopatia (745, 747), ktorá je asociovaná s reverzibilnými zmenami neurologickej funkcie a môže zahŕňať bolesť hlavy, porušený mentálny stav a postihnutie videnia. S týmto stavom sa spája aj zhoršenie obličkovej funkcie, ktorá sa prezentovala ako prognosticky dôležitá. Závažnejšie formy renálneho zlyhania sa napriek rýchlej a účinnej liečbe hypertenzie spájajú so skrátenou očakávanou dĺžkou života. Niektorí pacienti majú ireverzibilné obličkové poškodenie vyžadujúce permanentnú dialýzu. Malígna fáza hypertenzie sa takisto spája s hemolýzou, fragmentáciou erytrocytov a dôkazom diseminovanej intravaskulárnej koagulácie. Ak sa malígna fáza hypertenzie nelieči, prognóza je veľmi nepriaznivá, 50 % osôb umiera v priebehu 12 mesiacov (254, 749). Po zavedení programov efektívneho manažmentu incidencie takýchto problémov poklesla (750, 751). Prežívanie je lepšie a neodráža iba zlepšenú kontrolu TK, ale taktiež identifikovanie sekundárnych príčin a širšiu dostupnosť dialýzy a transplantácie.

Malígna fáza hypertenzie sa musí považovať za emergentnú situáciu. Perorálnu medikáciu možno použiť pri dobrej odpovedi TK s cieľovou hodnotou pre diastolický TK 100 – 110 mmHg počas 24 hodín.

8. Liečba pridružených rizikových faktorov (Panel 21)

8.1 Hypolipidemiká

Niekoľko randomizovaných primárne a sekundárne preventívnych štúdií umožilo analýzu účinku hypolipidemikkej liečby statínmi (752 – 754). Hoci epidemiologické údaje ukazujú, že koncentrácia cholesterolu sa bezprostredne spája s koronárnymi príhodami, ale nie s CMP (755), ukázalo sa, že statíny sú pri prevencii tak koronárných, ako aj cerebrovaskulárných príhod účinné a prevencia oboch bola rovnaká tak u hypertonikov, ako aj u normotonikov (752 – 754). V najväčšej randomizovanej štúdií so statínom (the Heart Protection Study) (756) podávanie simvastatínu pacientom s KV ochorením značne znížilo v porovnaní s placebo kardiol

Panel 21 Liečba pridružených rizikových faktorov

Hypolipidemiká

- U všetkých hypertonikov s kardiovaskulárnym ochorením alebo diabetom 2. typu by sa mala zväziť liečba statínom, ktorej cieľom je dosiahnuť celkový cholesterol v sére < 4,5 mmol/l (175 mg/dl) a LDL cholesterol < 2,5 mmol/l (100 mg/dl) a nižšie, podľa možnosti
- Hypertonici bez zrejmeého kardiovaskulárneho ochorenia, ale s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (≥ 20 % riziko príhod počas 10 rokov) by mali byť takisto adeptmi pre terapiu statínom, aj keď ich začiatkové hodnoty celkového cholesterolu a LDL cholesterolu nie sú zvýšené

Protidoštičková liečba

- Protidoštičkovú liečbu, osobitne aspirín v nízkej dávke, možno podávať pacientom s hypertenziou a predchádzajúcimi kardiovaskulárnymi príhodami za predpokladu, že nie je prítomné významné riziko krvácania
- Aspirín v nízkej dávke treba zväziť u hypertonikov bez anamnézy kardiovaskulárneho ochorenia, ak sú starší ako 50 rokov, so stredne zvýšeným sérovým kreatinínom alebo s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Pri všetkých týchto stavoch sa zistil priaznivý pomer prospech/riziko tejto intervencie (zníženie infarktu myokardu prevyšuje riziko krvácania)
- Aby sa minimalizovalo riziko hemoragickej cievej mozgovej príhody, treba začať s protidoštičkovou liečbou až po dosiahnutí kontroly TK

Kontrola glykémie

- Účinná kontrola glykémie je veľmi dôležitá u pacientov s hypertenziou a diabetom
- U týchto pacientov by sa pri diétnej a medikamentóznej liečbe mala dosiahnuť glykémia nalačno ≤ 6 mmol/l (108 mg/dl) a glykovaný hemoglobín < 6,5 %

a cerebrovaskulárne príhody. Účinky sa prejavili v subpopulácii hypertonikov (41 % z celkovej kohorty) bez zreteľa na typ anti-hypertenzívnej liečby. Podobné výsledky sa získali s pravastatínom v štúdií PROSPER (757), u starých pacientov, z ktorých bolo 62 % hypertonikov. Účinná prevencia sa zistila aj pri inom statíne – atorvastatíne – u pacientov s predchádzajúcou CMP (758). Statín by mali dostávať pacienti do veku najmenej 80 rokov s KV ochorením, ako je KCHS, ochorenie periférnych artérií, predchádzajúca CMP alebo dlhotrvajúci (viac ako 10 rokov) diabetes.

U všetkých týchto pacientov je cieľová hodnota celkového cholesterolu < 4,5 mmol/l (175 mg/dl) a pre LDL cholesterol v sére < 2,5 mmol/l (100 mg/l) (možno takisto zväziť nižšie cieľové hodnoty: < 4 a < 2 mmol/l (155 a 80 mg/dl)).

Dve štúdie, ALLHAT a ASCOT, hodnotili špecificky u pacientov s hypertenziou prospechy spojené s užívaním statínov. V štúdií ALLHAT podávanie pravastatínu v dávke 40 mg denne 10 000 pacientom s hypertenziou (dve tretiny z nich mali vaskulárne ochorenie) znížilo v porovnaní s obvyklou starostlivosťou celkový cholesterol v sére o 11 % a LDL cholesterol v sére o 17 %, ale nemalo významný vplyv na koronárnu chorobu srdca, CMP a mortalitu zo všetkých príčin (759). Naproti tomu, v štúdií ASCOT

(760) podávanie atorvastatínu v dávke 10 mg denne 10 000 pacientom s hypertenziou s pridruženými KV RF a sérovým celkovým cholesterolom < 6,5 mmol/l znížilo celkový cholesterol v porovnaní s placebom o 19,9 %, v dôsledku čoho sa podstatne znížil celkový počet KV príhod (o 36 %) a CMP (o 27 %). Prospešný účinok, v štúdií ASCOT v porovnaní s chýbaním benefitu v štúdií ALLHAT, môže závisieť od väčšieho rozdielu v celkovom a LDL cholesterolu dosiahnutom medzi aktívnymi liečebnými oproti placebovej kontrole.

Vzhľadom na výsledky štúdie ASCOT (760) sa zdá opodstatnené zväziť statínovú liečbu u hypertonikov mladších ako 80 rokov s odhadovaným 10-ročným KV rizikom $\geq 20\%$ alebo KV smrti (podľa modelu SCORE) $\geq 5\%$. Existujú správy, že prospech z podávania statínov u hypertonikov môže zahŕňať zníženie TK (761), hoci v štúdiách ASCOT (760) a PHYLLIS (390) pridanie statínov k antihypertenzívam nesprevádzali ďalšie jasné hypotenzívne efekty. Cieľové hodnoty majú byť pre celkový cholesterol v sére < 5 mmol/l (190 mg/dl) a pre LDL cholesterol < 3 mmol/l (115 mg/dl). Väčšina pacientov dosiahne tieto ciele pri terapii statínom vo vhodných dávkach v kombinácii s nefarmakologickými opatreniami. U pacientov, ktorí ciele nedosiahnu, alebo ktorých hladina HDL cholesterolu (< 1 mmol/l), či triacylglycerolov (> 2,3 mmol/l) zostáva abnormálna, môže byť indikované pridanie ezetimibu (762) alebo iných liekov, ako aj odoslanie pacienta špecialistovi.

8.2 Protidoštičková liečba

Protidoštičková liečba, najmä ASA v nízkej dávke 75 – 100 mg denne, znižuje riziko CMP a/alebo IM v celej škále jedincov od asymptomatických osôb v strednom veku s nízkym KV rizikom až k pacientom s KV ochorením (763). Riziko vážnej CMP sa znižuje približne o 25 %, avšak dlhodobá liečba nízkou dávkou ASA približne znásobuje riziko veľkého extrakraniálneho krvácania. U pacientov s diagnostikovaným KV ochorením, ktorí užívajú nízku dávku ASA, počet, u ktorých sa možno vyhnúť závažným cievny príhodám, jasne prevyšuje počet pacientov s veľkými krvácanými problémami (764, 765). Nie je zrejmé, či prospechy z ASA prevyšujú riziko krvácania u nízkorizikových pacientov, preto by sa rozhodnutie pridať ASA hypertonikom malo prijať v súlade s celkovým KV rizikom a/alebo s prítomnosťou orgánového postihnutia. Dôkaz o prospechu a možnom poškodení pri podávaní nízkej dávky ASA hypertonikom sa získal zo štúdie HOT (311). Štúdia ukázala 15 % zníženie veľkých KV príhod a 36 % zníženie akútneho IM bez účinku na CMP a bez zvýšenia rizika intracerebrálneho krvácania, ale práve zvýšenie rizika veľkých hemoragických príhod o 65 %. Analýza podskupiny štúdie HOT (764) identifikovala podskupinu hypertonikov, ktorí majú pravdepodobnejšie vyššie absolútne prospechy než poškodenie. Pacienti so sérovým kreatinínom > 115 $\mu\text{mol/l}$ (> 1,3 mg/dl) mali významne väčšie zníženie KV príhod a IM (-13 a -7 príhod/1 000 pacientorokov), kým riziko krvácania sa významne nezvýšilo. Priaznivá rovnováha medzi prospechmi a poškodeniami pri užívaní ASA sa zistila tiež u pacientov s vyšším celkovým začiatočným (vstupným) rizikom, vyššími začiatočnými hodnotami systolického alebo diastolického TK (prospech -3,1 až -3,3 KV príhod/1 000 pacientorokov oproti poškodeniu: 1 až 1,4 krvácania/1 000 pacientorokov), kým u hypertonikov s nižším začiatočným rizikom poškodenie ASA vyvažuje prospech. Tieto pozorovania sú v súlade s niekoľkými metaanalýzami primárne preventívnych štúdií, ktoré takisto zahŕňali nehypertonikov (766 – 769) a s nedávnymi výsledkami z Women Prevention Study, na veľkej kohorte osôb s veľmi nízkym rizikom. Všetky ukázali malý prospech z ASA (766). Preto liečba nízkou dávkou ASA má priaznivý pomer prospech/riziko, iba ak sa podá pacientom nad určitou hranicou

celkového KV rizika (15 – 20 % počas 10 rokov). Tak je to u pacientov s hypertenziou so stredne zvýšeným sérovým kreatinínom, hypertonikov vo veku ≥ 50 rokov vo vysokom alebo veľmi vysokom celkovom KV riziku alebo s vyššími začiatočnými hodnotami TK. Treba zdôrazniť, že v štúdií HOT nízka dávka ASA neinterferovala s konkomitantnou liečbou antihypertenzívami v zmysle efektu zníženia TK (770). Prospech mali pacienti s účinnou kontrolou TK (v skutočnosti mali všetci pacienti diastolický tlak krvi ≥ 90 mmHg) a je možné, že táto kontrola pomohla pri zamedzení nárastu intracerebrálneho krvácania, ktoré zistili niektoré štúdie (311, 765, 766 – 769). Zdá sa preto opodstatnené uviesť, že hypertenzní pacienti s vysokým, alebo veľmi vysokým rizikom by mali dostávať ASA iba vtedy, keď sa dosiahne účinná kontrola TK.

8.3 Kontrola glykémie

Diabetes, ale takisto porušená tolerancia glukózy sú hlavnými RF KV ochorení (771 – 773). Ako sa už spomenulo v stati 7.2, hypertenzia je bežná pri diabete 2. typu a diabetici s hypertenziou majú značne zvýšené celkové KV riziko. Navyše hypertenzia ako taká sa spája so zdvojením rizika vzniku diabete 2. typu (774). Účinná kontrola glykémii je veľmi dôležitá u pacientov s hypertenziou a diabetom. V štúdií UKPDS hypertonici s diabetom 2. typu mali prospech z intenzívnej kontroly TK najmä v zmysle mikrovaskulárnych komplikácií (775). Iné štúdie ukázali, že intenzívnejšia zmena životného štýlu alebo medikamentózna intervencia normalizujú a ochrania porušený metabolizmus glukózy pred makrovaskulárnymi komplikáciami (776 – 778). Štúdia EDIC tieto nálezy potvrdila pri diabete 1. typu (779).

Jestvuje priama spojitosť medzi makro- a mikrovaskulárnymi komplikáciami a priemernou hodnotou HbA1c, bez označenia prahových hodnôt HbA1c, pod ktoré už riziko ďalej neklesá (778, 780). Podľa Odporúčaní pre manažment diabete je cieľom liečby preprandálna glykémia ≥ 6 mmol/l (108 mg/dl) (priemer niekoľkých meraní) a menej ako 6,5 % pre glykovaný hemoglobín (168, 781). Pre známe účinky tiazidových diuretík a betablokátorov na metabolizmus glukózy používanie týchto antihypertenzív u osôb s porušenou toleranciou glukózy môže vyžadovať skoršiu a intenzívnejšiu anti-diabetickú medikáciu (316, 331). Ďalšie informácie o KV prospešných účinkoch prísnejšej kontroly krvného cukru budú dostupné po ukončení dvoch veľkých randomizovaných štúdií s diabetom 2. typu, ACCORD (www.accordtrial.org) a ADVANCE (782), ktoré takisto skúmajú protektívne účinky prísnejšej kontroly TK.

9. Skrining a liečba pri sekundárnej hypertenzii

V malom počte dospelých pacientov s hypertenziou možno identifikovať špecifickú príčinu zvýšenia TK. Jednoduchý skrining sekundárnych foriem hypertenzie možno získať z anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia a rutinných laboratórnych nálezov. Sekundárnu formu hypertenzie naznačuje závažné zvýšenie TK, náhly vznik či zhoršenie hypertenzie a slabá odpoveď TK na medikamentóznú liečbu. V týchto prípadoch sú nevyhnutné špecifické diagnostické postupy (uvedené ďalej).

9.1 Ochorenie parenchýmu obličky

Parenchymatózne ochorenie obličiek je najbežnejšou príčinou sekundárnej hypertenzie. Nález bilaterálnych zväčšení (más) v hornej časti brucha pri fyzikálnom vyšetrení nasvedčuje pre polycystické obličky a má viesť k sonografickému vyšetreniu brucha. Renálny ultrazvuk takmer úplne vystriedal pri vyšetrení anatomic-

kých pomerov obličky intravenóznou urografiou. Kým pri urografii je nevyhnutná injekcia nefrotoxickej kontrastnej látky, ultrazvuk je neinvasívny a poskytuje všetky nevyhnutné anatomické údaje o veľkosti a tvare obličiek, kortikálnom zhrubnutí, obštrukcii močového traktu a renálnych masách (783). Medzi vhodné funkčné skriningové testy renálneho parenchýmového ochorenia patrí zhodnotenie prítomnosti proteínu, erytrocytov a leukocytov v moči, ako aj stanovenie koncentrácie kreatinínu v sére (784, 785). Tieto testy treba vykonať u všetkých pacientov s hypertenziou (pozri stať 3.4). Ochorenie parenchýmu obličky možno vylúčiť, ak sú opakované vyšetrenia moču a koncentrácia sérového kreatinínu v norme. Prítomnosť erytrocytov a leukocytov treba potvrdiť mikroskopickým vyšetrením moču. Ak sú skriningové testy pre hypertenziu pri parenchýmovom obličkovom ochorení pozitívne, treba ich ďalej doplniť o ďalšie podrobnejšie vyšetrovacie postupy.

9.2 Renovaskulárna hypertenzia

Renovaskulárna hypertenzia je druhou najčastejšou príčinou sekundárnej hypertenzie, jej prevalencia je približne 2 % u dospelých pacientov so zvýšeným TK (pri hodnotení v špecializovaných centrách) (786). Je spôsobená jednou či viacerými stenózami renálnych artérií, ktoré majú v starobe často aterosklerotickú príčinu. Podiel fibromuskulárnej dysplázie je približne 25 % z celkového počtu prípadov a najbežnejšia je v populácii mladých dospelých osôb. Na tento stav treba myslieť, ak má hypertenzia náhly začiatok alebo zhoršenie a ak vysoké hodnoty TK možno len ťažko liečiť medikamentózne. Medzi znaky stenózy renálnej artérie patrí brušný šelest s lateralizáciou, hypokaliémia a progresívne zhoršenie obličkovej funkcie, avšak tieto znaky nie sú u viacerých pacientov s renovaskulárnou hypertenziou prítomné. Pri skriningu možno použiť stanovenie longitudinálneho rozmeru obličky pri ultrazvukovom vyšetrení. Rozdiel v dĺžke medzi dvoma obličkami viac než 1,5 cm, čo sa považuje za diagnostické pre stenózu renálnej artérie, sa nájde približne u 60 – 70 % pacientov s renovaskulárnou hypertenziou (787). Farebným dopplerovským vyšetrením často možno detekovať stenózu renálnej artérie, najmä pri jej lokalizácii blízko odstupe cievy (788). Umožňuje takisto určiť index rezistencie, ktorý môže byť prediktívny pre výsledok angioplastiky a stentingu. Jestvuje dôkaz, že vyšetrenie renálnej vaskulatury pomocou trojrozmernej magnetickej rezonančnej angiografie so zadržaním dychu a podaním gadolína je metódou voľby pre diagnostiku renovaskulárnej hypertenzie (789). Ďalším zobrazovacím postupom s podobnou senzitivitou je špirálová počítačová tomografia, ktorá si však vyžaduje podanie kontrastnej látky a použitie relatívne vysokých dávok roentgenového žiarenia. Ak však existuje silné podozrenie na stenózu renálnej artérie, mala by sa vykonať intraarteriálna digitálna subtrakčná angiografia, ktorá je síce invazívnu vyšetrovacou metódou, ale predstavuje zlatý štandard pre detekciu stenózy renálnej artérie. Stanovenie renínového pomeru v renálnej žile si vyžaduje viaceré katetrizácie a jej invazívnosť a zložitosť nie sú kompenzované prijateľnou úrovňou senzitivity a špecificity, a preto ho ako skriningovú metódu nemožno odporúčať.

Liečba pacientov s renovaskulárnou hypertenziou je kontroverzným problémom vzhľadom na obmedzený počet veľkých a dlhotrvajúcich štúdií, ktoré porovnávajú rôzne terapeutické postupy a zložitosti predikcie odpovede TK na revaskularizáciu u každého pacienta (786). Dostupné údaje podporujú tieto odporúčania: 1. Refraktérna hypertenzia (t. j. zvýšené hodnoty TK napriek podávaniu najmenej troch liekov, vrátane diuretika v adekvátnych dávkach), ako aj progredujúce zhoršenie renálnej funkcie predstavuje indikáciu na revaskularizáciu. 2. Hoci existujú rôzne názory, chirurgická

revaskularizácia sa teraz vykonáva menej často a postupne sa nahradzuje angioplastikou (790). 3. Samotná angioplastika je liečbou voľby fibromuskulárnej dysplázie, pri ktorej má vysokú úspešnosť (pretrvávajúca normalizácia TK alebo zníženie hodnôt TK, ktoré viac odpovedajú na medikamentóznou liečbu) (787, 791). Úspech je menší pri aterosklerotickej príčine, ktorá má vyššiu incidenciu restenózy (791), ale restenózu možno znížiť stentovaním, ktoré sa teraz pravidelne vykonáva pri angioplastickom riešení stenózy renálnej artérie na aterosklerotickom podklade. 4. Medikamentózna liečba sa porovnávala s angioplastickou vo viacerých štúdiách (792 – 794). Ich metaanalýza ukázala mierne, ale významné výhody angioplastiky (795). Výsledok tohto postupu veľmi závisí od zručnosti a skúseností lekára a medikamentózna liečba zostáva veľmi dôležitá u pacientov s aterosklerotickým postihnutím renálnej artérie. Mala by sa uprednostniť pri zachovanej funkcii obličky, pri predpokladanom dosiahnutí kontroly TK, ak stenóza renálnej artérie nie je tesná, alebo existuje dlhá anamnéza (t. j. > 10 rokov) hypertenzie. Vzhľadom na vysoké riziko progresie aterosklerotických lézií ich liečba pozostáva z intenzívnej zmeny životného štýlu, ASA v nízkej dávke, statínu a podávaní viacerých antihypertenzív. Mali by sa použiť tiazidové diuretiká v primeraných dávkach a kalciové antagonisy s možným pridaním blokátora renínového-angiotenzinového systému (v neprítomnosti bilaterálnej stenózy renálnej artérie). Táto liečba môže znížiť TK u väčšiny pacientov s renovaskulárnou hypertenziou. Hlavným rizikom je akútne zhoršenie funkcie obličiek a zvýšenie sérového kreatinínu v dôsledku značného zníženia perfúzneho tlaku za stenózou, čo je bežnejšie pri užívaní blokátora renín-angiotenzinového systému, ale po vylúčení jeho užívania sa sérový kreatinín vracia do normálnych hodnôt.

9.3 Feochromocytóm

Feochromocytóm je veľmi zriedkavým predstaviteľom sekundárnej hypertenzie (0,2 – 0,4 % všetkých prípadov hypertenzie) s odhadovanou ročnou incidenciou 2 – 8 na milión obyvateľov (796). Môže byť získaný, alebo podmienený geneticky. Hypertenzia je prítomná približne v 70 % všetkých prípadov feochromocytómu, či už stabilizovaná alebo paroxyzmálna (prejavuje sa symptómami: bolesti hlavy, potenie, palpitácie a zblednutie) v približne rovnakých podieloch. Diagnóza sa zakladá na vzostupe katecholamínov alebo ich metabolitov v plazme či moči, čo možno podporiť farmakologickými testami, ktoré by mali predchádzať funkčným zobrazovacím vyšetrovacím postupom za účelom lokalizácie nádoru. Stanovenie plazmatických voľných metanefrínov má najvyššiu senzitivitu (97 – 98 %) spolu s metanefrínmi v moči. Stanovenie voľných plazmatických metanefrínov však nie je dostupné pre rutinnú diagnostiku, preto stanovenie metanefrínov a katecholamínov v moči zostáva diagnostickým testom voľby (797). Veľmi vysoké hodnoty už nevyžadujú ďalšie vyšetovanie (798). Na druhej strane, ak sú hodnoty v plazme či moči iba mierne zvýšené, a napriek tomu je veľké klinické podozrenie na feochromocytóm, potom možno vykonať stimulačné testy glukagónom či supresný test klonidínom, hoci, ak sú výsledky biochemických testov hraničné, mnoho klinikov uprednostňuje priame zobrazovanie metódy (799). Glukagónový test sa musí vykonávať po adekvátnom predliečení pacienta antagonistom α -adrenoreceptorov, aby sa predišlo veľkému zvýšeniu TK po injekčnom podaní hormónu. Supresný test klonidínom sa považuje za negatívny, ak je prítomné značné zníženie plazmatických katecholamínov (800). Po stanovení diagnózy feochromocytómu je dôležitá lokalizácia tumoru (801). V nadobličke alebo jej blízkosti je lokalizovaných 95 % tumorov a keďže ide často o veľké nádory, možno ich niekedy detekovať aj sonograficky. Najsenzitívnejšími

metódami (98 – 100 %) sú počítačová tomografia (CT) a najmä magnetická rezonancia (MRI), ktorá má však nízku špecificitu (50 %). Doplnkovou metódou k CT a MRI je izotopové vyšetrenie metajodobenzylguanidínom, ktoré môže byť užitočné pri lokalizácii feochromocytómov mimo nadobličky a metastáz pochádzajúcich z 10 % feochromocytómov, ktoré sú malígne, alebo tiež na funkčné potvrdenie feochromocytómov zistených pomocou CT alebo MRI. Existuje niekoľko familiárnych porúch spojených so zvýšenou incidenciou feochromocytómu a medzi tieto patria viacpočetná endokrinná neoplázia 2. typu (MEN2), von Hippelova-Landauova choroba a neurofibromatóza 1. typu. Familiárne paragangliómy sa taktiež združujú s feochromocytómom. Preto sa pacientom a ich rodinným príslušníkom odporúčajú aj genetické testy, najmä, ak sa feochromocytóm spája s dedičnými syndrómami. Je známe, že zárodočné mutácie piatich génov vedú k familiárnym poruchám spojených s feochromocytómom (802). Definitívnu liečbu je odstránenie nádoru, predtým však treba pacienta adekvátne pripraviť, čo si vyžaduje podanie najprv antagonistu α -adrenoreceptorov a následne po adekvátnom preliečení možno podať betablokátory. Potom nasleduje chirurgická excízia, ktorá sa v súčasnosti často vykonáva laparoskopicky, ale až po dostatočnom doplnení tekutín, pretože dlhodobé pôsobenie feochromocytómu zapríčiňuje natriurézu a vazokonstriktciu so značnou objemovou depléciou.

9.4 Primárny hyperaldosteronizmus

Primárny hyperaldosteronizmus je v ostatných rokoch predmetom kontroverzných názorov na manažment hypertenzie, pretože jeho prevalencia kolíše (1 – 11 %) v rôznych štúdiách s neselektovanými pacientami s primárnou hypertenziou (803, 804). V rámci skríningu sa považuje za dôležité stanovenie kaliémie, avšak iba u malého počtu pacientov je hypokaliémia prítomná vo včasnom štádiu ochorenia (805, 806). V 30 % prípadov primárny hyperaldosteronizmus spôsobujú adenómy nadobličky, ktoré sú častejšie u žien a zriedkavejšie u detí. V 70 % prípadov je spôsobený hyperpláziou nadobličky a existujú raritné prípady karcinómu nadobličky a autozómovodominantného hyperaldosteronizmu upraviteľného (vyliečiteľného) glukokortikoidmi (806). Hodnoty TK sú stredne závažne až závažne zvýšené a rezistentné na liečbu. Glukokortikoidmi upraviteľná hypertenzia sa objavuje v prvých rokoch života a obvykle v detstve. Existuje súčasný výskyt primárneho hyperaldosteronizmu s feochromocytómom, hyperparatyreoidizmom a akromegáliou. Navrhlo sa (807), že iba pacienti s nevyprovokovanou hypokaliémiou alebo skutočne rezistentnou hypertenziou by sa mali vyšetrovať kvôli vylúčeniu primárneho hyperaldosteronizmu. Na jeho potvrdenie možno použiť fludrokortizónový supresný test (zlyhanie štvordňového podávania hormónu pri znížení plazmatického aldosterónu pod jeho prahovú hodnotu) a stanovenie aldosterónu a renínu pri štandardizovaných podmienkach (808). V ostatných rokoch sa zaviedlo stanovenie pomeru aldosterón/renín (809). U starých pacientov alebo u čiernej rasy môže byť hladina aldosterónu a renínu nízka. Vysoký pomer aldosterón/renín možno vidieť pri chronickom obličkovom ochorení, kedy vysoký draslík stimuluje uvoľňovanie aldosterónu a v prípade zriedkavých genetických mutácií vedúcich k zvýšeným hladinám aldosterónu. V metaanalýze 19 štúdií s 10 396 pacientmi sa zistilo veľké kolísanie v pomere aldosterón/renín. Vysoké hodnoty sa pozorovali v 5,5 % až 39 % pacientov, ale adenómy sa diagnostikovali iba u 0 % až 6,5 % osôb (810). Užitočnosť týchto vyšetrení je preto kontroverzná. Medzi zobrazovacie vyšetrovacie metódy nadobličiek teraz obvykle patria CT, magnetická rezonancia alebo izotopové vyšetrenia s použitím cholesterolu označeného rádioaktívnou látkou.

Adenómy možno pri CT alebo vyšetrení magnetickou rezonanciou zameniť s hyperpláziou. Falošne pozitívne výsledky sú pravdepodobne relatívne časté, pretože sa uvádza, že nodulárna hyperplázia zóna glomerulosa je aj pri funkčných adenómoch a pozorované adenómy môžu byť v skutočnosti nefunkčné (811). To značí, že pri vyšetrení zobrazovacími metódami treba doplniť odber vzorky zo žíl nadobličky. Existujú správy, ktoré naznačujú, že na základe samého CT vyšetrenia by sa mohla v 25 % pacientov vykonať adrenalectómia, ktorá nebola potrebná (812). Chirurgické odstránenie suspektného adenómu spočíva v laparoskopickej adrenalectómii. Neuvádza sa žiadna mortalita a iba minimálna morbidita s priemerným pooperačným pobytom v nemocnici 2,6 dňa. Pred chirurgickým riešením alebo v prípade hyperplázie nadobličiek sa odporúča liečba s antagonistom aldosterónu, ako je spironolaktón, čo sa však spája s vedľajšími účinkami, ako je gynekomastia, ktorá môže znižovať jeho užitočnosť. V takomto prípade treba zväziť podávanie eplerenónu, hoci v odporúčaných dávkach je jeho účinnosť v porovnaní so spironolaktónom menšia (813).

9.5 Cushingov syndróm

Cushingov syndróm postihuje < 0,1 % celkovej populácie (814). Hypertenzia je bežným nálezom a udáva sa u približne v 80 % takýchto pacientov s 50 % prevalenciou, ak sa ochorenie vyskytuje u detí a adolescentov. Pre syndróm je typický telesný habitus pacienta. Najpraktickejším a najdôveryhodnejším diagnostickým testom je stanovenie 24-hodinového odpadu kortizolu do moču a hodnoty prevyšujúce 110 mmol (40 μ g) vysoko svedčia pre Cushingov syndróm. Diagnóza sa potvrdí dvojdňovým dexametazónovým supresným testom v nízkej dávke (8 dávok po 0,5 mg každých šesť hodín) alebo celonočným dexametazónovým supresným testom (1 mg o 23,00 h). Počas dvojdňového testu odpad kortizolu do moča vyšší než 27 mmol (10 μ g) denne počas druhého dňa svedčí pre Cushingov syndróm. Takisto koncentrácia kortizolu v plazme vyššia než 140 mmol/l (5 μ g/l) o 8,00 h v celonočnom teste svedčí pre Cushingov syndróm. Normálne hodnoty vylučujú možnosť Cushingovho syndrómu. Nedávno sa navrhol jednoduchší spôsob stanovenia diagnózy: stanovenie kortizolu v sére o polnoci a v neskoršom nočnom období alebo v slinách (815). Na rozlíšenie rôznych foriem syndrómu treba ešte ďalšie testy a zobrazovacie postupy.

9.6 Obštrukčné spánkové apnoe

Obštrukčné spánkové apnoe možno charakterizovať rekurentnými epizódami zastavenia dýchania spôsobeného inspiračným kolapsom horných dýchacích ciest počas spánku s následným poklesom saturácie kyslíka (816). Dôležité je myslieť na obštrukčné spánkové apnoe najmä u obéznych pacientov, najmä u pacientov s hypertenziou rezistentnou na konvenčnú medikamentóznú liečbu (736 – 739). Hypertoniici klasifikovaní pri ambulatnom monitorovaní TK ako „non-dipper“, by sa mali ďalej vyšetrovať kvôli vylúčeniu obštrukčného spánkového apnoe. Znaky a symptómy pri obštrukčnom spánkovom apnoe zahŕňajú spavosť počas dňa, zhoršenú koncentráciu, spánok bez osvieženia a odpočinku, epizódy dusenia počas spánku, zastavenia dýchania, ktoré pozoruje svedok; nočné močenie, podráždenosť, zmeny osobnosti, znížené libido a zvýšený počet dopravných nehôd. Pri podozrení na obštrukčné spánkové apnoe treba použiť schválené dotazníky: the Epworth Sleepiness Scale alebo Berlin Questionnaire. Polysomnografia zostáva zlatým štandardom pri diagnostike porúch dýchania počas spánku. Index apnoe/hypopnoe (t. j. počet apnoických a hypopnoických príhod za hodinu) sa používa ako index prítomnosti a závažnosti syndrómu. Hodnota indexu 5 – 15 na-

značuje mierne apnoe; 15 – 30 svedčí pre stredne závažné apnoe a viac ako 30 pre závažné apnoe. Neliečené obštrukčné spánkové apnoe môže mať priamy a škodlivý účinok na funkciu a štruktúru KV systému cestou niekoľkých mechanizmov, vrátane aktivácie sympatika, oxidáčného stresu, zápalu a dysfunkcie endotelu (738). Syndróm môže prispievať k zvýšeniu TK vo veľkej skupine hypertonikov (817, 818), presorický účinok zrejme vzniká pri poruche reflexnej KV regulácie a dysfunkcie endotelu (819). Zníženie hmotnosti u obéznych osôb syndróm zlepšuje a možno ho zmierňiť i používaním prístroja na udržovanie kontinuálneho pozitívneho tlaku v horných dýchacích cestách.

9.7 Koarktácia aorty

Koarktácia aorty je zriedkavou formou hypertenzie u detí a mladých dospelých. Diagnóza je obvykle zrejma už z fyzikálneho vyšetrenia. Nad prednou časťou hrudníka i nad chrbátom možno počuť mezostolický šelest, ktorý sa časom stane kontinuálnym. Femorálny pulz chýba alebo je relatívne oneskorený oproti pulzu na a. radialis. Hypertenziu možno zistiť na horných končatinách spolu s nízkym až nemerateľným TK na dolných končatinách. Po chirurgickom riešení či stentingu, najmä u dospelých, môže hypertenzia perzistovať aj ďalej pre hemodynamické a cievné následky a veľa pacientov potrebuje stálu antihypertenzívnu liečbu.

9.8 Liekmi navodená hypertenzia

Medzi látky alebo lieky, ktoré môžu zvýšiť TK, patria: sladké drievko, perorálna antikoncepcia, steroidy, nesteroidné antireumatiká, kokaín a amfetamíny, erytropoetín, cyklosporín, takrolimus. Pacienta sa treba pri odbere anamnézy spýtať na medicáciu. Užívanie liekov, ktoré môžu zvyšovať TK, treba starostlivo sledovať.

Panel 22 Sledovanie pacienta

- Kontroly TK si vyžadujú časté návštevy kvôli modifikácii liečby podľa zmien TK a vedľajších účinkov
- Po dosiahnutí cieľových hodnôt TK možno frekvenciu návštev znížiť. Časové úseky medzi návštevami by nemali byť veľmi dlhé, pretože interferujú s dobrým vzťahom lekár-pacient, ktorý je kľúčový pre pacientovu spoluprácu
- Pacienti s nízkym rizikom alebo s 1. stupňom hypertenzie môžu chodiť na kontrolu v šesťmesačných intervaloch a pravidelné domáce merania tlaku môžu intervaly medzi návštevami ešte predĺžiť. Pacientov s vysokým alebo veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom treba kontrolovať častejšie, čo je potrebné takisto u pacientov na nefarmakologickej liečbe kvôli rôznej odpovedi a nízkej spolupráci
- Návštevy pri sledovaní by sa mali zamerať na udržiavanie kontroly všetkých reverzibilných rizikových faktorov, ako aj kontroly orgánového postihnutia. Nemá význam vykonávať vyšetrenia so zameraním na hypertrofiu ľavej komory a hrúbku steny karotíd skôr ako v jednoročných intervaloch, lebo ich zmena podmienená liečbou je pomalá
- Liečba hypertenzie by mala byť celoživotná, pretože u správne diagnostikovaných pacientov vedie prerušenie liečby obvykle k návratu do hypertenzných hodnôt TK. U pacientov s nízkym rizikom sa treba pokúsiť o starostlivé titrovanie dávok antihypertenzív smerom nadol, najmä pri súčasných opatreniach týkajúcich sa životného štýlu

10. Sledovanie (Panel 22)

Počas obdobia titrácie dávky liekov by pacienti mali chodiť na kontroly častejšie (t. j. každé dva až štyri týždne) kvôli úprave liečebného režimu (zvýšenie dávky lieku, pridanie iných liekov, titrácia dávky alebo vylúčenie lieku z liečby) podľa dosiahnutého TK alebo zjavenia sa vedľajších účinkov. Počas tejto fázy titrovania dávky možno uľahčiť dosiahnutie cieľových hodnôt inštruovaním pacienta, aby si TK meral v domácom prostredí. Ak sa pri liečbe dosiahne cieľová hodnota TK a kontrola všetkých korigovateľných RF, frekvenciu návštev možno znížiť. Pacientov s nízkym KV rizikom a miernym zvýšením TK možno kontrolovať každých šesť mesiacov, kým pacientov s vyšším začiatočným rizikom alebo vysokým či veľmi vysokým KV rizikom treba kontrolovať častejšie. Časté návštevy v sledovaní sú potrebné u pacientov na nefarmakologickej liečbe, pretože 1. Spolupráca pri nej je nízka (500, 584) 2. Odpoveď TK je rôzna (820). 3. Ak táto liečba zlyhá, treba začať s medikamentóznou terapiou.

Domáce meranie TK umožňuje predĺženie obdobia medzi návštevami a ďalšie zjednodušenie sledovania môžu umožniť nové technológie, ako je teletransmisia hodnôt nameraných v domácom prostredí do lekárovej ordinácie, čo sa ukázalo byť ďalším zlepšením pacientovej spolupráce pri liečbe (821). Všeobecne nemožno odporúčať, aby časové úseky medzi návštevami boli dlhé, pretože liečba kľúčovo závisí od dobrého vzťahu lekár-pacient, ktorý pomáhajú udržiavať časté návštevy. Ak sa cieľová hodnota TK nedosiahne počas šiestich mesiacov, alebo sa oslabí predchádzajúca dobrá kontrola TK, je potrebné odoslať pacienta špecialistovi pre hypertenziu alebo do nemocnice. Sledovanie je výhodné pre pravidelné hodnotenie orgánového postihnutia, pretože jeho regresia alebo zastavenie progresie je prognosticky priaznivé (pozri stať 4.5). Nemožno určiť žiadny definitívny časový rozvrh, ale dôležité je pamätať, že zmeny navodené liečbou, týkajúce sa odpadu bielkovín do moča možno očakávať v priebehu týždňov (473), kým zmeny hypertrofie LK nie sú obvykle zjavné pred dosiahnutím jedného roka (357). Prerušenie liečby u pacientov, u ktorých sa stanovila hypertenzia správne, treba starostlivo sledovať. Skôr, či neskôr sa hodnoty TK vrátia do zvýšených hodnôt pred liečbou. Avšak po dlhom období plnej kontroly TK sa možno pokúsiť o starostlivé postupné znižovanie dávok alebo počtu antihypertenzív, najmä u pacientov, ktorí presne dodržiavajú úpravu životného štýlu. Možné je to preto, že kontrola TK môže prinajmenšom čiastočne zvrátiť anatomicke cievné zmeny (t. j. arteriolárny remodeling), ktoré pomáhajú udržiavať TK vo zvýšených hodnotách na štruktúrovom základe (476). Liečbu treba znižovať postupne a pri stálej kontrole hodnôt TK, pričom sa uprednostňuje domáci monitoring.

11. Implementácia odporúčaní

Odstránenie medzery medzi odporúčaniami odborníkov a nedostatočnou kontrolou tlaku krvi v lekárskej praxi

Napriek záplave dôkazov, že hypertenzia je hlavným KV rizikovým faktorom a že zníženie TK podstatne znižuje riziko, štúdie vykonané na viacerých kontinentoch, ako aj v niekoľkých európskych krajinách (822) ukazujú, že: 1. Značná časť hypertonikov si svoje ochorenie nevedomuje, alebo ak si aj uvedomuje, tak sa nelieči (605, 823). 2. Cieľové hodnoty TK sa dosiahnu zriedkavo, bez zreteľa, či pacientov liečia alebo sledujú špecialisti, alebo praktickí lekári (824, 825). Kontrola systolického TK je osobitne zriedkavá a nižšie hodnoty (< 130 mmHg) odporúčané u diabetikov a veľmi vysokorizikových pacientov sa dosahujú takmer výnimočne (825), čo vysvetľuje, prečo vysoký TK zostáva základnou príčinou smrti a KV morbidity tak v celosvetovom rozsahu, ako aj v industrializovaných krajinách. Preto je potrebné vyšetrovať čo najširšiu

vzorku populácie, aby sa hypertenzia detekovala a potom liečila v podstatne väčšom počte pacientov (panel 23).

Účelom súčasných odporúčaní je pomôcť dosiahnuť tento cieľ. Samé odporúčania sú však slabé pri riešení tohto problému. Musí sa zabezpečiť kontinuálny proces implementácie, ktorý zahŕňa edukáciu a audit. Úspešná implementácia odporúčaní si vyžaduje od lekárov plné úsilie. Postupy sa môžu medzi európskymi krajinami odlišovať. V niektorých krajinách sa prevencia KV ochorení vrátane detekcie a kontroly hypertenzie vykonáva v primárnej starostlivosti všeobecného lekára, ako aj sestier a iných zdravotníckych pracovníkov. V iných krajinách sú viac zainteresovaní špecialisti a lekári v nemocniciach. Preto odporúčania vydané medzinárodným výborom odborníkov by sa mali prispôbiť na zvyky tej-ktorej krajiny v závislosti od miestneho kultúrneho prostredia, socioekonomickej situácie a organizácie zdravotnej starostlivosti. Široké prijatie súčasných odporúčaní národnými hypertenziologickým spoločnosťami a lígami je nevyhnutnou podmienkou k prieniku implementácií do praxe. V tomto kontexte sa pripravili súčasné odporúčania v úzkej spolupráci s „the Fourth Joint Task Force of European and other Societies of Cardiovascular Disease Prevention“ (71). Ich odporúčania sú preto konzistentné s odporúčaniami „The Fourth Joint Task Force Guidelines“, ktoré sa takisto publikovali v roku 2007. Je tiež dôležité, že Európska hypertenziologická spoločnosť a Európska kardiologická spoločnosť sú obidve členmi združenia odborníkov Spoločnosti zainteresovaných do implementácie prevencie KV ochorení v klinickej praxi v „Joint Prevention Committee“. Ostatní partneri tohto združenia sú: Európska spoločnosť pre aterosklerózu, Európska asociácia pre výskum diabetu, Medzinárodná diabetologická európska federácia, WONCA-Europe (Európska spoločnosť praktických všeobecných lekárov a rodinných lekárov), Európska srdcová sieť a Medzinárodná spoločnosť behaviorálnej medicíny. Toto partnerstvo je rozhodujúce, pretože praktickí lekári najpravdepodobnejšie prijímajú a budú používať odporúčania.

Úspešná implementácia odporúčaní si vyžaduje poznanie prekážok, ktoré stoja medzi odporúčaniami a praxou. Prvou prekážkou je ich znalosť a akceptovateľnosť lekármi. Znalosť hatí vysoký počet odporúčaní, ktoré sa lekárom dostávajú, ich duplicita mnohými vedeckými spoločnosťami, miestnymi organizáciami, agentúrami poskytujúcimi zdravotnú starostlivosť. Zmätok narastá aj pri malých rozdieloch v odporúčaníach a rozvíja sa podozrenie, že niektoré odporúčania môžu nadmerne ovplyvniť vedeckými predsudkami odborníkov alebo vonkajšími vplyvmi (napríklad z farmaceutického priemyslu alebo privatnými či verejnými poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti). Lekári si správne uvedomujú, že ich úlohou je manažovať osoby, ktoré sa medzi sebou často odlišujú, kým odporúčania sa zaoberajú chorobou všeobecne. Tento aspekt sa starostlivo zvažoval pri príprave Odporúčaní Európskej hypertenziologickej spoločnosti a Európskej kardiologickej spoločnosti v roku 2003 (3) a tým, že viac informujú a menej predpisujú, sú aj viac akceptovateľné. Tento spôsob sa zvolil aj pri príprave súčasných odporúčaní.

Prekážky implementácie nesúvisia iba s lekárom, ale aj s pacientom. Hlavnými problémami sú spolupráca pri zmene životného štýlu a dlhodobá spolupráca pri liečbe. Zmeny životného štýlu sa často chápali ako výzva a nie ako postup, ktorý treba implementovať a ako lacná alternatíva k nákladom na medikamentózne liečbu, ale zmena životného štýlu si často vyžaduje finančne náročný profesionálny prístup riadený odborníkmi v behaviorálnej medicíne.

Okrem lekára a pacienta môže byť sám systém prekážkou zdravotnej starostlivosti. Poskytovatelia zdravotnej starostlivosti niekedy zle chápu manažment hypertenzie ako návštevu trvajúcu niekoľko minút a podľa toho sú aj lekári odmeňovaní. Často vidia návštevy

Panel 23 Ako zlepšiť spoluprácu pri liečbe

- Informovať pacienta o riziku hypertenzie a prospechu z účinnej liečby
- Poskytnúť jasné písomné i ústne inštrukcie o liečbe
- Prispôbiť liečbu pacientovmu životnému štýlu a potrebám
- Zjednodušiť liečbu znížením (podľa možnosti) počtu liekov
- Zahnúť partnera pacienta alebo rodiny do informácií o chorobe a liečebných plánov
- Nabádať k meraniu TK v domácom prostredí a používaniu behaviorálnych stratégií, ako sú postupy pre cvičenie pamäti
- Venovať veľkú pozornosť vedľajším účinkom (dokonca aj jemným) a byť pripravený v prípade potreby zmeniť dávky alebo typy liekov
- Dialóg s pacientom so zreteľom na spoluprácu (adherenciu) a informovanosť o jeho/jej problémoch
- Poskytnúť spoľahlivý podporný systém a prijateľné ceny

ako nástroj na zníženie nákladov a obmedzenie úhrady vysokorizikových stavov definovaných arbitrárnymi hranicami. Preto by sa poisťovatelia a všetci zodpovední za organizáciu systému mali zaraďiť do vývoja preventívneho programu.

Výbor si dobre uvedomuje skutočnosť, že vydanie týchto odporúčaní má byť súčasťou podrobnejšej stratégie preventívnej medicíny založenej na dôkazoch, a má slúžiť ako:

- zhoda medzi všetkými partnermi, ktorí sa podieľajú na detekcii a kontrole artériovej hypertenzie
- základ pre vzdelávanie a školenia
- vzor pre národné pracovné skupiny, aby prijali/upravili tieto odporúčania v súlade s národnými zdravotnými poisťovňami a použiteľnými zdrojmi
- referenčný bod založený na vedeckých dôkazoch na identifikovanie najvhodnejšieho manažmentu a kontroly hypertenzie
- dobrý základ pre ekonomické zdravotné účely

DODATOK

ČLENOVIA PRACOVNEJ SKUPINY

Giuseppe Mancía, Co-Chairperson^a, Guy De Backer, Co-Chairperson^b, Anna Dominiczak^c, Renata Cifkova^d, Robert Fagard^e, Giuseppe Germano^f, Guido Grassi^g, Anthony M. Heagerty^h, Sverre E. Kjeldsenⁱ, Stephane Laurent^j, Krzysztof Narkiewicz^k, Luis Ruilope^l, Andrzej Rynkiewicz^m, Roland E. Schmiederⁿ, Harry A. J. Struijker Boudier^o, Alberto Zanchetti^p

^aUniversity of Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Milano, Italy; ^bDepartment of Public Health, University Hospital, Ghent, Belgium; ^cUniversity of Glasgow, UK; ^dInstitute for Clinical Experimental Medicine, Prague, Czech Republic; ^eCatholic University, Leuven, Belgium; ^fUniversity La Sapienza, Policlinico Umberto 1, Roma, Italy; ^gUniversity of Milano-Bicocca, San Gerardo Hospital, Milan, Italy; ^hUniversity of Manchester, Manchester, UK; ⁱUllevaal University Hospital, Oslo, Norway; ^jPharmacology Department, Hopital Europeen Georges Pompidou, Paris, France; ^kDepartment of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ^lHospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ^mDepartment of Cardiology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ⁿMedizinische Klinik, University Erlangen Nuernberg, Erlangen, Germany; ^oDept. Of Pharmacology, University of Limburg in Maastricht, Maastricht, The Netherlands; ^pUniversity of Milan, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy.

Poznámka redakcie: Zoznam literatúry je v redakcii časopisu Kardiológia/Cardiology a na www.cardiology.sk.

Komentár

Slovenskej hypertenziologickej spoločnosti a Slovenskej kardiologickej spoločnosti k Odporúčaniam pre manažment artériovej hypertenzie 2007

Epidemiologické štúdie priniesli jednoznačné dôkazy, že hypertenzia (H) sa dostala celosvetovo na prvé miesto spomedzi všetkých rizikových faktorov aterosklerózy nielen ako príčina celkovej mortality, ale aj mortality na koronárnu artériovú chorobu, náhlu mozgovocievnu príhodu, srdcové zlyhávanie, periférnu artériovú chorobu a obličkové zlyhanie tak u mužov, ako aj u žien. Navyše observačné štúdie ukázali, že úroveň tlaku krvi (TK) negatívne koreluje s kognitívnou funkciou a so zvýšeným výskytom demencie. Podľa údajov z roku 2000 asi miliarda ľudí na zeme (1/3 rozvinutých a 2/3 v rozvojových krajinách) má H a do roku 2025 prevalencia H dosiahne 1,5 miliardy, z čoho miliarda hypertonikov bude v rozvojových krajinách. Hypertenzia predstavuje teda prvoradý závažný zdravotný a socioekonomický problém a zákonite stojí v popredí pozornosti odborníkov, ktorých úsilím je zlepšiť doterajšiu neuspokojivú populačnú situáciu v kontrole H, či už ju riadia všeobecní lekári alebo špecialisti. Veľmi významným pozitívnym krokom na tejto ceste sú stanoviská a odporúčania o manažmente H, ktoré publikovali opakovane v ostatných 15 rokoch predovšetkým Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) spolu s Medzinárodnou hypertenziologickou spoločnosťou (IHS) a Európska hypertenziologická spoločnosť (EHS) spolu s Európskou kardiologickou spoločnosťou (EKS).

O štyri roky po prvých spoločných odporúčaníach EHS a EKS boli v druhej polovici minulého roku publikované druhé odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie (2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension), ktoré vypracovali experti oboch týchto európskych odborných spoločností. Za obdobie oddeľujúce obidve odporúčania sa nahromadili početné závažné nové zistenia o diagnostike a liečbe H, a preto bolo úplne odôvodnené vydať nové doplnené, rozšírené a prepracované odporúčania. Odporúčania početného autorského kolektívu predstavujú rozsiahly dokument, ktorý narástol oproti odporúčaniam z roku 2003 (42 strán s 342 citáciami) na dvojnásobok (82 strán s 825 citáciami). Aktuálne odporúčania sa snažia na jednej strane podať kritickú analýzu veľkého množstva publikácií, čo pre zložitú a záplavu nejednotných až opačných údajov kladie na čitateľa veľkú náročnosť, na druhej strane poskytujú (rovnako v roku 2003) praktické rady a základné informácie vyjadrené v stručných stanoviskách (position statements) v očíslovaných rámečkoch – paneloch doplnených o tabuľky a obrázky.

Odporúčania EHS/EKS z roku 2007 (ďalej len Odporúčania) predkladáme odbornej verejnosti v úplnom rozsahu v slovenskom preklade. Veríme, že si nájdú cestu ku všetkým, ktorí rozhodujú o osude pacienta s H, či už sú to všeobecní praktickí lekári, internisti, kardiológovia, nefrológovia, diabetológovia a ďalší odborníci pôsobiaci v ambulantnej sfére alebo v nemocniciach.

Potrebné je na začiatku komentára zdôrazniť, že úloha Odporúčaní je predovšetkým edukačná a nie nariaďujúca a uviesť, že autori komentára sa venujú z problematiky H spracovanej v Od-

porúčaníach iba otázkam, na ktoré považujú za potrebné upozorniť na základe vlastných skúseností a názorov, pričom vychádzajú z konkrétnej neuspokojivej situácie kontroly H na Slovensku. Táto potvrdzuje, že kritickými miestami manažmentu H u nás stále zostávajú nedostatočné odhaľovanie H v populácii, slabý úspech pri liečbe už diagnostikovanej H so stúpajúcou incidenciou polymorbidných hypertonikov, u ktorých je nevyhnutné liečbu H modifikovať vzhľadom na ďalšie pridružené chorobné stavy. Autori s radosťou privítajú, keď komentár vyvolá u čitateľov odozvu, či už vo forme kritických pripomienok, doplnkov, nových návrhov a podnetov.

Klasifikácia H podľa hladín TK sa oproti odporúčaniam z roku 2003 nezmenila. Tri stupne H sa však už uvádzajú bez prívlastku: 1. stupeň (predtým mierna, mild), 2. stupeň (stredná – stredne ťažká, moderate), 3. stupeň (ťažká, severe), a to z dôvodu, aby sa zabránilo zámene a zmätok, ktoré môžu vzniknúť pri kvantifikovaní celkového kardiovaskulárneho (KV) rizika. Tiež izolovaná systolická H sa klasifikuje na tieto tri stupne podľa výšky systolického (s) TK za predpokladu, že hodnoty diastolického (d) TK sú < 90 mmHg. Ak však pri izolovanej systolickej H je dTK nízky (60 – 70 mmHg), tento sa má považovať za dodatočné riziko.

Pojem „prehypertenzia“ sa na rozdiel od amerických odporúčaní JNC7 neuvádza, podobne ako to bolo v odporúčaníach z roku 2003. Nové Odporúčania zdôrazňujú, že prah pre H a tým pre začatie liečby sa musí považovať za flexibilný, to znamená, že bude vyšší alebo nižší, podľa toho, aké je celkové KV riziko u každého jednotlivca. Vyplýva to z plynulého vzťahu medzi hladinou TK a KV rizikom. Tento vzťah spôsobuje, že akákoľvek numerická definícia a klasifikácia H je arbitrálna. Na túto skutočnosť (často zabúdanú) upozornil pred viac ako 35 rokmi G. Rose: „Hypertenzia sa má definovať hladinou TK, nad ktorou liečba prináša viac úžitku ako škody“.

Z nových Odporúčaní teda jednoznačne vyplýva, že hladina (výška) TK, ktorú treba terapeuticky ovplyvniť, sa má posudzovať individuálne v kontexte celkového KV rizika. Liečba má znížiť nielen TK, ale aj celkové KV riziko u hypertonika. Táto koncepcia sa zakladá na skutočnosti, že iba malá časť hypertenznej populácie má izolované zvýšenie TK. Väčšina hypertonikov má ďalšie KV rizikové faktory, najmä poruchy glukózového a tukového metabolizmu. Navyše zvýšený TK a dysmetabolické rizikové faktory sa spolu navzájom potencujú, čo vedie k tomu, že celkové KV riziko je väčšie ako súčet jeho jednotlivých zložiek.

Celkové (globálne) nazývané tiež absolútne KV riziko určuje hladina TK (jeden z faktorov KV rizika) a mnohé iné nálezy. Sú to ďalšie známe už spomínané KV rizikové faktory, potom prítomné subklinické orgánové poškodenia, alebo už rozvinuté, manifestné, klinicky zrejme KV alebo obličkové choroby, vrátane koncového (end stage) poškodenia orgánov (tabuľka 2). Nesmie sa zabúdať na opakovane potvrdené zistenia, že prítomnosť KV alebo obličkového ochorenia, asociácia H s inými KV rizikovými faktormi, najmä

s diabetom, dramaticky zvyšuje riziko následných KV komplikácií bez zreteľa na výšku TK.

Je všeobecne známe, že celkové KV riziko, ktoré vyjadruje možnosť výskytu KV príhod (fatálnych alebo nefatálnych) v priebehu nasledujúcich 10 rokov sa dá pre európsku populáciu stanoviť pomocou tabuliek SCORE (z roku 2003), ktoré oficiálne odporúča EKS pri manažovaní KV prevencie v klinickej praxi (Heart Score). Odporúčania WHO/ISH z rokov 1999 – 2003 určovali toto absolútne KV 10-ročné riziko podľa Framinghamských kritérií (Anderson a spol. *Circulation* 1991;83:356–362) v kategórii: nízke < 15 %; stredné 15 – 20 %; vysoké 20 – 30 %; veľmi vysoké > 30 % pridané riziko (added risk).

Pre kategorizovanie celkového KV rizika používajú tiež Odporúčania z roku 2007 a predtým odporúčania EHS/EKS z roku 2003 rovnaké termíny: nízke, stredné, vysoké a veľmi vysoké riziko. Podľa systému SCORE nízke KV riziko znamená menej ako 4 %, stredné 4 – 5 %, vysoké 5 – 8 % a veľmi vysoké viac ako 8 %.

Podľa odporúčaní EKS a štyroch ďalších európskych odborných spoločností „O prevencii KV chorôb v klinickej praxi“, ktoré boli publikované neskôr ako Odporúčania EHS/EKS 2007 o manažmente H (Eur J Cardiovasc, Prev Rehabil 2007;14:Suppl. 2), boli hodnoty celkového KV rizika upravené: nízke < 1 %, stredné 1 – 4 %; vysoké 5 – 9 %; veľmi vysoké \geq 10 %. Pretože celkové riziko veľmi závisí od veku, pri akejkolvek hladine TK sa vekom zvyšuje. U mladých hypertonikov môže byť celkové riziko nižšie, aj keď majú vysoký TK sprevádzaný ďalšími rizikovými faktormi. U mladých hypertonikov musí preto rozhodnutie o začatí liečby vychádzať zo stanovenia ich relatívneho rizika, t. j. zo zvýšeného rizika, ktoré je vo vzťahu k priemernému KV riziku celej populácie.

Pre stratifikovanie KV rizika je dôležité správne pochopenie termínu „added“ – pridané riziko. Tento termín sa používa pri stratifikácii celkového KV rizika na zdôraznenie, že vo všetkých jeho kategóriách je relatívne riziko väčšie ako priemerné riziko. Tieto kategórie celkového KV rizika sa priradujú podľa prítomnosti počtu rizikových faktorov, metabolického subklinického orgánového poškodenia, diabetu a manifestnej KV alebo obličkovej choroby k priemernému riziku. Relatívne riziko je pri všetkých hladinách TK (normálny, vysoký normálny, H 1., 2., a 3. stupeň – obrázky 1 a 2) väčšie ako priemerné riziko. Výnimkou sú jedinci s normálnym TK a vysokým normálnym TK, keď nie sú prítomné iné rizikové faktory.

Z obrázku 1 vyplýva, že riziko, ktoré predstavujú KV choroby a choroba obličiek, sa neobmedzuje iba na populáciu s vysokým TK, ale riziko týchto chorôb kontinuálne ovplyvňuje populáciu aj s nižšími hodnotami TK. Túto skutočnosť znázorňuje na obrázku prerušovaná čiara. V zhode s tým sú nálezy, že 62 % cerebrovaskulárnej choroby 49 % ischemickej choroby srdca sa vyskytuje pri TK vyššom, ako sú optimálne hodnoty TK.

Opakovane zdôrazňujeme, že na TK sa už nepozerať ako na izolovaný parameter hemodynamického stavu, ale TK hodnotíme komplexne ako súčasť celkového KV rizika jedinca. Detekcia a klinicko-prognostické zhodnotenie prítomnosti rizikových najmä dysmetabolických faktorov celkovej aterosklerózy, s dôrazom na koronárnu chorobu srdca sa stali integrálnou súčasťou stratifikácie hypertonika. Spoluprítomnosť viacerých rizikových faktorov u jedného pacienta je častou realitou v populáciách vyspelých krajín. Všeobecný lekár aj špecialista sa dostáva každodenne do situácie, že musí u toho istého pacienta súčasne riešiť diagnostiku a pritom liečbu viacerých klinicky závažných stavov (H, poruchu glukózovej tolerancie, diabetes mellitus 2. typu, hyperlipoproteinémiu, obezitu, abúzus fajčenia a alkoholu, telesnú inaktivitu a ďalšie zlož-

ky nesprávneho životného štýlu). Táto skutočnosť sa začala presadzovať pri tvorbe odporúčaní publikovaných v poslednej dekáde (Odporúčania pre liečbu hyperlipoproteinémií – ACEP ATP III, 2001; Odporúčania EKS pre prevenciu KV ochorení 1998, 2002), kde sa na prvé miesto dostáva pacient so svojim rizikovým profilom, od ktorého sa ďalej odvíja algoritmus diagnostiky a liečby jeho aktuálneho stavu. Najnovšie viaceré odporúčania z roku 2007 (pre manažment artériovej hypertenzie, prevenciu KV chorôb v klinickej praxi; diabetes, prediabetes a KV choroby a iné) už úplne rešpektujú modernú zásadu prevencie a liečby KV chorôb a metabolických rizík a ochorení – treba manažovať nie jednotlivé ochorenia podľa špecializácie, ale pacienta – jednotlivca, nositeľa týchto rizík a chorôb. Cieľom je nielen predĺženie jeho života, ale aj zlepšenie kvality života s maximálnym úsilím oddialiť vznik závažných komplikácií, ktoré vznikajú progresiou aterosklerotického procesu.

V Odporúčaniach došlo k niektorým zmenám v zozname rizikových faktorov, ktoré ovplyvňujú prognózu a stratifikujú riziko hypertonikov. Ku klasickým rizikovým faktorom pribudli hodnoty pulzového tlaku (STK mínus dTK) u starších (> 65-ročných) pacientov s izolovanou systolickou H. U týchto pacientov hodnoty väčšie ako 50 – 55 mmHg poukazujú na zvýšenú tuhosť veľkých artérií a tým na orgánové (artériové) poškodenie. Dyslipidémia je novo definovaná ako: a) koncentrácia celkového cholesterolu > 5,0 mmol/l (predtým > 6,5 mmol/l), b) koncentrácia LDL – cholesterolu > 3,0 mmol/l (predtým > 4,0 mmol/l), c) hypertriacylglycerolémia > 1,7 mmol/l (predtým neuvedená), d) nízka hodnota HDL cholesterolu u mužov a u žien sa nezmenila. K rizikovým faktorom pribudli glykémia nalačno, 5,6 – 6,9 mmol/l, pri ktorej sa odporúča vykonať OGTT a abnormálny výsledok OGTT. Zo zoznamu „vypadol“ C reaktívny proteín \geq 1 mg/dl.

Pojem „poškodenie cieľového orgánu“ (target organ damage – TOD) sa nahradil pojmom „subklinické orgánové poškodenie“ (subclinical organ damage – OD). Táto zmena v terminológii zdôrazňuje význam pátrania po subklinickom orgánovom poškodení zapríčinenom H, ako intermediálneho stavu, ktorý, ak sa nelieči, kontinuálne v priebehu času vyústi do KV choroby a nepriaznivo ovplyvní priebeh H (pozri citáciu 50). Do skupiny vyšetrení objektivizujúcich subklinické orgánové poškodenie pribudli: rýchlosť pulzovej vlny medzi arteria carotis a arteria femoralis; pomer TK medzi členkom a ramenom (členkovo-brachiálny index) a odhadnutá hodnota glomerulovej filtrácie výpočtom podľa Cockcroftovho-Gaultovho vzorca alebo rovnice MDRD (pozri podrobnejšie ďalej).

Diabetes mellitus, ktorý Odporúčania uvádzajú ako osobitný rizikový faktor, je pre hodnotenie rizikového profilu závažným nálezom. Ak pacientovi na základe laboratórnych vyšetrení diagnostikujeme diabetes, je tento zaradený podľa stratifikácie KV rizika do vysoko rizikovej skupiny. Z tohto pohľadu všetky včasné postupy, ktoré odhalia „prediabetický“ stav (najmä poruchu glukózovej tolerancie, či už v rámci metabolického syndrómu alebo bez neho) a tým oddialia vznik diabetu 2. typu, predstavujú významný preventívny terapeutický, sociálny a ekonomický prínos. K diabetu pribudol metabolický syndróm. Odporúčania ho však neuvádzajú ako samostatnú „nozologickú jednotku“, ale ako zoskupenie viacerých rizikových faktorov. Toto zoskupenie sa často spája s H a významne zvyšuje KV riziko.

Pridružené klinické stavy (associated clinical conditions – ACC, odporúčania ESH/ESC 2003) sa teraz označujú ako manifestná, potvrdená (established) KV alebo renálna choroba. Definície týchto chorobných stavov, ktoré majú najväčší negatívny prognostický vplyv, ostali nezmenené.

V stratifikácii rizika sa sprísnila kritériá na zaradenie pacientov do kategórie s vysokým a veľmi vysokým rizikom. Významnou zmenou je to, že pacientov s manifestnou KV alebo renálnou chorobou považujeme za „veľmi vysoko rizikových“ už pri „normálnej“ hladine TK (120 – 129/80 – 84 mmHg).

Základom diagnózy H ostáva podľa Odporúčaní opakované určenie výšky sTK a dTK v ordinácii (presnejší termín ako ambulancia) lekára minimálne pri dvoch až troch návštevách s priemerom z najmenej dvoch meraní pri jednej príležitosti. Postupovať sa má uvedeným štandardným spôsobom, ktorý sa často nedodržiava, najmä, čo sa týka prostredia vyšetrenia, prípravy na meranie, polohy pacienta a prístroja, umiestnenia a veľkosti manžety, správneho nafúknutia manžety (dostatočne nad hodnotu tzv. palpačného systolickeho tlaku), rýchlosti znižovania tlaku v manžete, identifikácie Korotkovových oziev a ich zmien a náležitej dokumentácie vyšetrenia (čas, použitý prístroj, identifikácia ramena, na ktorom sa TK meral). Štandardom zostáva ortuťový tlakomer, iné použité prístroje majú mať skontrolovanú presnosť (porovnanie s ortuťovým), majú byť validované podľa štandardného protokolu. Odporúčania venujú značnú pozornosť domácemu meraniu TK. Význam tejto metódy zdôrazňuje skutočnosť, že Svetový deň H, ktorý bude 17. mája 2008, je venovaný téme: „Meraj si svoj krvný tlak doma“. Domáce meranie TK samým pacientom predstavuje významnú a v mnohých ohľadoch viac ako rovnocennú metódu kontroly TK s úpravou liečebného režimu (informuje o hodnotách TK v rôznych dňoch v podmienkach zodpovedajúcich dennému životu). Sú údaje, že v porovnaní s TK nameraným v ordinácii majú lepšiu reproducibilitu a lepšie predpovedajú progresiu orgánového poškodenia. Domáce meranie TK predstavuje vhodný spôsob na odhaľovanie „maskovanej hypertenzie“ (normálny TK v ordinácii a vysoký pri domácim meraní TK). Výskyt tejto formy H sa uvádza až v 10 %. Aj tu základom hodnoverného merania je spoľahlivý, certifikovaný prístroj a edukácia (o počte meraní a času merania v priebehu 24 hodín) s kontrolou osvojenia si správnej techniky. Metóda domáceho merania TK má ešte aj ďalšie limitácie: chyby v dokumentácii vedenej pacientom, merať TK treba aspoň týždeň pred plánovanou kontrolou u lekára, problémom je tiež meranie TK pri zmene zdravotného stavu, pri ktorom treba uviesť symptómy, problémovú skupinu predstavujú chorí, ktorí si merajú TK opakovane, aj keď nemajú ťažkosti. Tieto nadmerné denné merania TK (10 a viac meraní) sú zatažené psychickým evokovaním nereprezentatívnych hodnôt TK. U takýchto anxiózných až fóbických osôb táto metóda je viac škodlivá ako osožná.

Domáce meranie TK sa ukazuje vhodné najmä u hypertonikov liečených kombináciou troch a viacerých antihypertenzív. Ide o početnú skupinu, kde trvalé dosiahnutie odporúčaných hodnôt TK 130 – 135/85 mmHg je predpokladom zlepšenej perspektívy. Ukazuje sa odôvodnené (lepšia adherencia k liečbe, úprava až redukcia liekov podľa reálnych hodnôt TK), aby týmto hypertonikom v SR zdravotné poisťovne prispeli na zakúpenie tlakomerov (paralela so self monitorovaním diabetikov – zakúpenie glukomerov a diagnostických prúžkov).

Nadálej stúpa význam ambulantného 24-hodinového monitorovania TK (u nás bežne nazývame holterovské). Poskytuje informácie o denných a nočných variáciách TK. Ambulantné monitorovanie TK. Nočný TK je najsilnejším prediktorom KV príhod – riziko mozgového infarktu je vyššie u „non – dipperov“, naopak riziko mozgového krvácania je vyššie u osôb s výraznejším ranným zvýšením TK (viac ako o 25 Hg v priebehu dvoch hodín po prebudení). Ambulantné monitorovanie TK tiež prispieva k odhaľovaniu sekundárnych a rezistentných foriem H. Je prínosom pri liečbe hypertenzie

pre špecifické skupiny chorých, akými sú diabetici, seniori (podozrenie na epizódy hypotenzie) a tiež tehotné ženy (podozrenie na preeklampsiu). Kvalitné informácie však metóda poskytne, len ak sú dodržané zásady uvedené v Odporúčaniach.

V Odporúčaniach oproti roku 2003 sa zmenili prahové hodnoty TK, ktorých presiahnutie definuje H pri 24-hodinovom ambulantnom monitorovaní (zvyšil sa sTK o 5 mmHg) (tabuľka 5). Teraz platné prahové hodnoty priemerného TK: 125 – 130/80 mmHg sa ešte doplnili o priemerné hodnoty TK cez deň: 130 – 135/80 mmHg, cez noc: 120/70 mmHg. Upravili sa tiež prahové hodnoty pre domáce meranie TK: 130 – 135/85 mmHg (znižil sa sTK o 5 mmHg). Vidieť, že hodnoty sTK, ktoré znamenajú H, nie sú pri uvedených metódach merania jednoznačne definované.

Nenahraditeľnou súčasťou diagnostiky a diferenciálnej diagnostiky H zostáva stále starostlivá anamnéza a dôkladné fyzikálne vyšetrenie a ich dôsledné a zrozumiteľné zaznamenanie v zdravotnej dokumentácii pacienta. Treba viac, ako doposiaľ trvať, aby sa vykonali všetky rutinné laboratórne vyšetrenia a u vybraných pacientov tiež ďalšie doplnujúce vyšetrenia.

Rovnako dôležitou zložkou diagnostického procesu je identifikácia rizikových faktorov, subklinického orgánového poškodenia, ktoré predstavuje intermediálny (prechodný) stav vo vývoji manifestnej KV choroby, diabetes mellitus a ďalej už manifestnej (potvrdenej) KV alebo renálnej choroby, čo všetko určuje výsledné celkové (absolútne) KV riziko u daného pacienta.

Odporúčania opakovane v texte zdôrazňujú prognostický význam subklinického poškodenia orgánov u pacientov s H, pretože sa ono podstatným spôsobom podieľa na ich KV riziku. Zameriavajú sa najviac na srdce, cievy a obličky, menej na očné pozadie a mozog. Skoré diagnostikovanie začiatkových štádií orgánového poškodenia s následným terapeutickým zásahom významne prispieva k ovplyvneniu vývoju ochorenia a tým perspektívu pacientov s H.

Čo sa týka srdca, dominujú neinvazívne metódy odhaľujúce hypertrofiu ľavej komory, ďalej ischémiu a poruchy rytmu. EKG vyšetrenie je obligatórne u každého hypertonika. Echokardiografia je najcitlivejšia neinvazívna metóda v odhaľovaní srdcových abnormalít (hypertrofia, zmeny geometrie celého srdca a veľkosti jeho oddielov, stanovenie systolickej a diastolickej funkcie). Podľa našich skúseností by mala byť echokardiografia rutinnou vyšetrovacou metódou u každého hypertonika, pretože poskytuje celistvé nenahraditeľné informácie o funkčnom a morfológickom stave srdca, čo je rozhodujúce pri voľbe a riadení antihypertenzívnej liečby.

Čoraz väčší význam sa prisudzuje vyšetreniu cievneho systému, a to predovšetkým neinvazívnym testom vhodným na odhalenie štruktúry a funkcie veľkých ciev. Je totiž známe, že medzi závažnosťou TK a štruktúrovými zmenami ciev je pozitívny vzťah. Kým predchádzajúce odporúčania medzi vhodné metódy zaradili ultrazvukové vyšetrenie karotických (meranie hrúbky intímy a médiu) a femorálnych artérií (aterosklerotické zmeny), nové Odporúčania pridali členkovo-brachiálny index (nízka hodnota < 0,9 signalizuje periférnu artériovú chorobu a obecnú aterosklerózu), a vyšetrenie artériovej tuhosti (stiffness) pomocou rýchlosti (šírenia) pulzovej steny (PWV) nameranej na úseku medzi arteria carotis com a arteria femoralis com. Toto vyšetrenie je zlatým štandardom na hodnotenie tuhosti artériovej steny. Za normálne sa považujú rýchlosti do 12 m/s; väčšie hodnoty sa klasifikujú ako prejav subklinického orgánového poškodenia. Rýchlosť pulzovej vlny má najväčšie epidemiologické dôkazy o prediktívnej hodnote pre celkovú mortalitu, KV mortalitu, pre KV príhody u pacientov s nekomplikovanou esenciálnou H. Okrem rýchlosti pulzovej vlny sa analýza sústreďuje na tvar artériovej tlakovej vlny – najvhodnejšie je vyhodnotenie pulzo-

vej vlny nasnímanej centrálne, t. j. na karotickej artérii alebo na ascendentnej aorte, a to buď priamym záznamom alebo nepriamo z pulzovej vlny na arteria radialis pomocou prenosovej techniky. Nasnímaná pulzová vlna sa hodnotí pomocou troch základných parametrov: centrálneho pulzového tlaku, centrálneho systolického tlaku a pomocou tzv. augmentačného indexu (Alx), ktorý sa vypočíta z oboch prvých kriviek.

Centrálny (aortálny) systolický tlak presnejšie vyjadruje srdcové zaťaženie ako brachiálny TK (srdce sa „dívá“ do aorty). Je indikátor celkového stavu ciev vrátane artériovej tuhosti a tónu malých artérií. Je spolu s Alx nezávislým prediktorom celkovej mortality, KV komplikácií u hypertonikov (záverečné štádium renálneho zlyhania, koronárna artériová choroba).

Ukazuje sa, že meranie artériovej tuhosti a odrazu pulzovej vlny má predpovednú hodnotu tiež vzhľadom na zníženie KV príhod, čo je cenné na hodnotenie efektu antihypertenznej liečby. Svedčí pre to podštúdiá CAFE – súčasť štúdie ASCOT (Williams a spol. Circulation 2006;113:1213), ktorá ukázala, že moderná liečba H (amlodipín + perindopril) je schopná znížiť artériovú tuhosť a jej nepriaznivé hemodynamické dôsledky, čím sa dosiahne pokles centrálneho aortálneho tlaku a tým aj významný pokles KV príhod napriek podobnému poklesu brachiálneho tlaku v porovnaní s konvenčnou antihypertenznou liečbou (atenolol + tiazidové diuretikum), ale bez priaznivého vplyvu na centrálny systolický tlak. Klinicky veľmi perspektívna metóda vyšetrenia artériovej tuhosti je dostupná iba pre špecializované centrá a na Slovensku sa doposiaľ neudomácnila.

Hoci endotelová dysfunkcia je skorý sprievodný prejav orgánového poškodenia pri H, údaje zatiaľ nedovoľujú, aby sa vyšetrenie endotelovej dysfunkcie u hypertenzných pacientov zaradilo medzi odporúčané metódy, t. j. plne overené. Mnohé prístupy sú invazívne, pracné a časovo náročné. Nie sú ešte štandardizované a pretrvávajú neurčitosti, či ohodnotenie endotelovej dysfunkcie v jednom orgáne je reprezentatívne pre iné vaskulárne riečišťa.

Poškodenie obličiek ako dôsledok dlhotrvajúcej nedostatočne liečenej H sa prejaví zvýšeným vylučovaním bielkovín (najmä albumínu) močom a zníženou glomerulovou filtráciou (GF). Vzhľadom na problémy so správnym časovým zberom moču sa v klinickej praxi čoraz viac presadzuje výpočet GF odhadom z koncentrácie kreatinínu v sére podľa vzorcov Cockcroftovho – Gaultovho, alebo MDRD (Modification of Diet in Renal Disease formula) (citácia 52) bez potreby vyšetrenia moču, ako to zdôrazňujú Odporúčania. Veľkosť poklesu GF určuje zaradenie chronickej obličkovej choroby do piatich štádií podľa jednoduchej a praktickej klasifikácie K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), ktorá bola publikovaná aj v domácom odbornom časopise (Pontuch P. Inter Med 2005;5:511). Takéto posúdenie funkčného stavu obličiek by malo byť súčasťou každej diagnózy chronickej obličkovej choroby, tak ako je napríklad Klasifikácia NYHA pri chronickom srdcovom zlyhávaní. Proteinúriu u hypertonikov možno vyšetriť semikvantitatívne pomocou diagnostických prúžkov a pri negatívnom náleze by sa mal kvantitatívne stanoviť albumín v moči, či nejde o mikroalbuminúriu (30 – 300 mg/24 h). V súčasnosti sú už dostupné aj diagnostické semikvantitatívne prúžky na detekciu mikroalbuminúrie. Ak táto u diabetikov 1. a 2. typu pretrváva, poukazuje na začínajúcu diabetickú nefropatiu a súčasne je u nediabetikov i diabetikov ukazovateľom zvýšeného KV rizika. Klinická proteinúria nad 0,5g/24 h už značí prítomnosť obličkovej choroby.

Koho liečiť? Terapeutický prístup (kapitola 5). Rozhodnutie o začatí antihypertenznej liečby závisí od hladiny systolického a diastolického TK (tabuľka 1) a od hladiny celkového KV rizika, ktorú lekár vypočíta z tabuliek SCORE. Avšak prognóza hyper-

tenzného pacienta závisí ďalej od prítomnosti alebo neprítomnosti subklinického poškodenia orgánov, od cukrovky a manifestnej KV alebo obličkovej choroby.

Všetci pacienti, u ktorých sa opakovane namerajú hodnoty TK, ktoré ich zaraďujú do 2. alebo 3. stupňa H, sú jednoznačnými kandidátmi na začatie antihypertenznej liečby bez zreteľa na kategóriu ich celkového KV rizika, pretože početné placebo kontrolované štúdie súhlasne ukázali, že u pacientov s takýmito hodnotami TK zníženie TK znižuje KV mortalitu a morbiditu. U všetkých hypertonikov je primárnym cieľom dosiahnuť dlhodobú redukciu celkového KV rizika. K tomu, ako opakovane zdôrazňujú Odporúčania, je potrebné úspešne liečiť zvýšený TK a rovnako liečiť všetky asociované rizikové faktory a komorbidity. Pri liečbe je potrebné u všetkých hypertonikov vynaložiť všetko úsilie na dosiahnutie TK pod 140/90 mmHg, prípadne nižšie, ak tieto hodnoty sú tolerované. Benefit hypertenznej liečby je najväčší u osôb s najvyšším KV rizikom. Na to, aby sa u nich v priebehu piatich rokov znížil výskyt KV komplikácií o 25 %, treba liečiť 25 – 40 pacientov, ale pacientov so stredným až nízkym KV rizikom 160 až 400 (J Hypertens 2003;21:1983). Tieto údaje treba zohľadniť pri liečbe H vzhľadom na finančné zdroje.

Z kapitoly 5 ďalej vyplýva, že u hypertonikov s 3. stupňom, ale aj s 2. a 1. stupňom H, ak majú vysoké alebo veľmi vysoké celkové KV riziko, treba s medikamentóznou liečbou začať okamžite. Do tejto skupiny podľa nášho názoru patria aj pacienti s tromi a viacerými KV rizikovými faktormi a pacienti so sTK > 160 mmHg a s nízkym dTK (< 70 mmHg).

Dôkazy, z prínosu liečby H 1. stupňa u pacientov so stredným KV rizikom sú slabšie. Ukazuje sa však, že aj títo pacienti môžu z liečby profitovať, ak sa sTK zredukuje pod 140 mmHg, čo podporuje oprávnenie začať s antihypertenznou liečbou pri hodnotách sTK > 140 mmHg. S medikamentóznou liečbou sa môže u hypertonikov 2. stupňa so stredným KV rizikom počkať niekoľko týždňov, u hypertonikov 1. stupňa niekoľko mesiacov.

Ak sú vstupné hodnoty TK v rozmedzí vysokých normálnych hodnôt (130 – 139/85 – 89 mmHg), rozhodnutie o farmakologickej liečbe závisí jednoznačne od celkového KV rizika. Liečiť treba pacientov s diabetom a anamnézou koronárnej a cerebrovaskulárnej choroby, k nim treba zaradiť aj pacientov s periférnou artériovou chorobou aj s metabolickým syndrómom, to znamená s veľmi vysokým KV rizikom a vysokým rizikom, pretože znížením tlaku sa zlepší ich rizikový profil a prognóza. Cieľové hodnoty u všetkých pacientov s diabetom, s vysokým a veľmi vysokým rizikom, najmä s prekonaným infarktomyokardu, po cievnej mozgovej príhode, s renálnou insuficienciou majú byť nižšie ako 130/80 mmHg.

Úprava životného štýlu je nevyhnutnou zložkou kontroly H u všetkých hypertonikov a tiež u osôb s normálnym TK, ktorí majú iba nízke alebo menšie KV riziko.

Stratifikácia hypertonika a algoritmus začiatku antihypertenznej liečby podľa zisteného rizikového profilu (tabuľka 2), ako ich uvádzajú Odporúčania, by mali byť denne „pred očami“ všeobecného lekára a špecialistu. Spojené informácie o TK s informáciami o KV a metabolickom riziku sa stalo z klinického hľadiska praktickou nevyhnutnosťou (aj keď je pre ošetrojúceho lekára spraviddla náročné), pretože treba liečbu vybrať a dlhodobo riadiť vždy so zreteľom na celkový KV a metabolický profil liečeného jedinca. Súčasná liečba si teda vyžaduje spoľahlivú spoluprácu lekára s pacientom. Spoločne si majú určiť krátkodobé či dlhodobé strategické ciele liečebného postupu, stanoviť spôsob ich dosiahnutia, časový plán, frekvenciu kontrol. Dôležité je podrobne pacienta informovať, čo v jeho živote znamená zistené KV a metabolické riziko a ako ho môže sám aktívne ovplyvniť a kontrolovať.

Na hodnotu TK sa teda pozeráme odlišne u jedinca nízko rizikového a vyso korizikového a volíme diferencovaný prístup k realizácii terapeutického postupu.

Do istej miery je prekvapujúce, že Odporúčania obišli otázky prevencie vzniku H. Jestvuje už dostatok informácií, aké je dôležité včasné identifikovanie „hypertenzného fenotypu“. Jeho následná intervencia môže zabrániť, prípadne oddialiť vznik H alebo priaznivo ovplyvniť jej vývoj. Ľudia s nepriaznivými metabolickými abnormalitami predisponujú ku vzniku H. Hoci je TK v rozmedzí optimálnych hodnôt (< 120/80 mmHg), zvyšujúca sa abdominálna obezita a abnormálny lipidový profil môžu byť hlavnými prediktormi rozvoja H (závery štúdie Strong Heart Study a Physician's Heart Study). Abdominálna obezita je riziková aj vzhľadom na aterosklerózu pre prítomnosť nízkej zápalovej aktivity postihujúcej cievnú stenu a s tým súvisiacej oxidačnej aktivity. Štúdia TROPHY (Trial of Preventing Hypertension) preukázala, že samotná úprava životného štýlu nezabránila vzniku H v priebehu štyroch rokov bez medikamentózneho intervencie v dvoch tretinách u ľudí s prehypertenziou (130 – 139/80 – 89). Toto zistenie nastoľuje otázku, či liečba metabolických porúch u ľudí s hypertenzným fenotypom môže zabrániť rozvoju H. Kladnú odpoveď nepriamo ponúkajú klinické skúsenosti a nedávne patofyziologické poznatky.

Odporúčania, ako sme už predznamenal, venujú nepretržitú pozornosť nefarmakologickej liečbe H, ktorá je nezastupiteľnou zložkou komplexnej kontroly TK a predstavuje aj základ primárnej prevencie H a KV rizika. Je známe, že mnohé úpravy životného štýlu znižujú TK a majú sa aplikovať u všetkých hypertonikov. Na druhej strane nedokážu zabrániť KV komplikáciám u hypertenzných pacientov a môžu byť samé úspešné iba u pacientov s mierne zvýšeným TK. Ich vplyv na TK je individuálny a adherencia (vhodnejšie ako komplians) k zmenám životného štýlu v dlhom časovom období je slabá.

Hoci fajčenie patrí medzi hlavné rizikové faktory aterosklerózy a nefajčenie zase patrí medzi základné zložky zdravého životného štýlu, jeho chronický vplyv na H v epidemiologických štúdiách sa jednoznačne nedokázal, ba dokonca medzi hypertonikmi bolo menej fajčiarov ako medzi normotonikmi. Podobný nález sme našli aj u probandov vyšetrovaných v rámci kardiovaskulárneho programu MZ SR v rokoch 1978 – 1991 (Riečanský I, Egnerová A. Bratisl Lek Listy 1991;92:213–218). Čo sa týka veľkosti konzumácie alkoholu, jeho vzťah k hladine TK a k prevalencii H a jej komplikácií v populácii, je priamy a jednoznačne dokázaný. Nezávisí od veku, obezity a príjmu soli. Bližšie sme sa populárnej problematike alkoholu vzhľadom na KV riziko venovali prednedávnom (Riečanský I. Cardiol 2006;15:9–12). Mierny pokles hmotnosti, s alebo bez obmedzenia soli, môže v 20 % u obéznych osôb s vysokým normálnym tlakom zabrániť vzniku H, môže znížiť alebo vynechať liečbu H. Dôležitý je poznatok, že u osôb stredného veku s postupným zvyšovaním telesnej hmotnosti (0,5 – 105 kg/rok) stabilizácia hmotnosti má preventívny význam. Spomedzi diét u hypertonikov by sa mala viac v našom prostredí uplatniť DASH diéta použitá v DASH štúdií (citácia 539). Diéta je bohatá na ovocie, zeleninu, nízkokalorické mliečne výrobky, obiloviny, ryby a hydinu, má vyšší obsah draslíka a znížený obsah sodíka, čím priaznivo ovplyvňuje TK. Znížený príjem sodíka redukuje TK tak u normotonikov, ako aj hypertonikov. Odporúčaný znížený príjem sodíka je 3,8 g/deň u 50-ročných a mladších osôb, 2,9 g/deň u osôb ≥ 71 rokov. Posledné správy z populačných štúdií ukazujú, že redukcia príjmu sodíka pod hranicu 2 g/deň už nemá nijaký pozitívny vplyv na KV mortalitu a morbiditu, prínosom môže byť iba v spoločenstvách s vysokým príjmom soli. U hypertonikov nie je rovnomerný pokles TK v závislosti

od redukcie sodíka v potrave. Výraznejší pokles TK sa zistil u černochoch, ľudí v strednom veku a starších, u hypertonikov s diabetom a chronickým obličkovým ochorením. Senzitivita na soľ môže poukazovať na subklinické obličkové ochorenie. Nadmerný príjem sodíka zvyšuje škodlivý účinok TK na cieľové orgány (hypertenzia LK, mikroalbuminúria) a eliminuje priaznivý vplyv antihypertenznej liečby na cieľové orgány napriek účinnej redukcii TK.

Zvýšený príjem draslíka sa odporúča cestou príjmu ovocia a zeleniny, nie formou tabliet. Draslík znižuje TK viac u príslušníka čiernej ako bielej rasy. Odporúčaný príjem draslíka je 4,7 g/deň (120 mmol/deň). Nie sú dostatočné údaje pre podávanie horčička, vápnika a vitamínov na zníženie TK. Znížený príjem nasýtených tukov v diéte nevedol k významnému poklesu TK, poukázali na to prospektívne observačné štúdie: Nurses Health Study, Health Professional Follow-up Study. Omega-6-nenasýtené mastné kyseliny, najmä kyselina linoleínová, mali veľmi malý vplyv na TK. V štúdií Omni Heart substitúcia uhľohydrátov v diéte mononenasýtenými kyselinami znížila TK. Štúdie INTERMAP (International Study on Macronutrients and Blood Pressure) a štúdia Chicago Western Electric Study zistili signifikantne záporný vzťah medzi príjmom rastlinných bielkovín a TK. Tento vzťah neplatil pre živočíšne bielkoviny.

Klinické štúdie dokazovali, že zvýšené aeróbne cvičenie znižuje TK, čo podľa niektorých prác platí iba pre mužov a nie pre ženy. Posledne však veľká štúdia z Fínska (8 302 mužov a 9 139 žien s H bez medikamentózneho liečby a bez KV komplikácií) potvrdila tak u mužov, ako aj u žien protektívny efekt fyzickej aktivity vo vzťahu k TK a ku kontrole hmotnosti.

Odporúčania v úvode o farmakologickej liečbe H zdôrazňujú že:

1. Hlavným prínosom antihypertenznej farmakoterapie je zníženie TK a nezávisí od použitých antihypertenzív.
2. Na liečbu H je k dispozícii päť hlavných tried (skupín) antihypertenzív: tiazidové diuretiká, kalciové antagonisty, ACE inhibítory, antagonisty angiotenzínového receptora a betablokátory, ktoré primerane znižujú TK a významne redukovávajú KV morbiditu a mortalitu. Všetky tieto liečivá sú vhodné na začatie a pokračovanie antihypertenznej liečby buď v monoterapii, alebo v kombinácii. Použitie alfablokátorov a centrálne pôsobiacich látok a aldosteronových antagonistov je limitované a uplatňujú sa prevažne v špeciálnych indikáciách väčšinou ako doplnkové lieky k základným antihypertenzívam. Zmenil sa pohľad na kombinačný potenciál antihypertenzív. V súčasnosti sa kombinácie betablokátora s diuretikom alebo s alfablokátorom nepovažujú za preferované, rovnako ako kombinácia alfablokátora s ACE inhibítormi. Vzhľadom na klinické skúsenosti, že pri monoterapii sa hodnoty cieľového tlaku (< 140/90) dosiahnu v 20 – 30 % z celej liečebnej hypertenznej populácie s výnimkou H 1. stupňa, odporúčania zdôrazňujú začať antihypertenznú liečbu u pacientov s 2. a 3. stupňom H (TK presahuje prahové hypertenzné hodnoty o vyše 20 mmHg sTK alebo 10 mmHg dTK) alebo u pacientov s vysokým alebo veľmi vysokým celkovým KV rizikom dvojkombináciou. Čoraz viac sa v takejto situácii uplatňuje stála kombinácia liekov v jednej tabletke. Antihypertenzíva rozličných tried sa môžu kombinovať, ak: 1. majú rozličné, ale komplementárne mechanizmy účinku, 2. jestvujú dôkazy, že antihypertenzný účinok zvolenej kombinácie je väčší ako každého antihypertenzíva osobitne, 3. kombinácia má dobrý tolerančný profil tým, že mechanizmy pôsobenia použitých liekov minimalizujú navzájom ich individuálne vedľajšie účinky.

Dôležitosť kombinačnej liečby spočíva ďalej v jej jednoduchosti (podávanie jedenkrát denne), v zabezpečení spoľahlivej kontroly TK počas celých 24 hodín, čo prospieva vo veľkej miere k dlhodobej adherencii k liečbe, ktorá je stále nízka. Potvrdzujú to nedávne zis-

tenia: ak lekár predpíše liek 100 pacientom s H, liek si vyberie z lekárne 70 pacientov, 50 pacientov užíva antihypertenzíva, ale z nich iba 30 pacientov berie lieky v správnom dávkovaní. V priebehu prvého roka 50 % pacientov preruší liečbu a v priebehu dvoch rokov preruší liečbu ďalších 35 %. Adherencia k liečbe je najnižšia v primárnej prevencii a výrazne klesá, keď sa pripíše druhý liek. Zlá adherencia k liečbe sa spája so zvýšeným rizikom hospitalizácie a mortality (Arch Intern Med 2006;116:1836). Údaje z Caduet Adherence Research Program and Education (CAPOE) ukázali podstatné zlepšenie adherence pri podávaní jednej tabletky (amlodipín + atorvastatín) v porovnaní s dvojtáblétkovým denným režimom, čo svedčí pre redukovanie počtu tabliet. To je jeden zo spôsobov, ako zlepšiť zlú adherenciu. Druhým dôležitým spôsobom je zlepšenie komunikácie medzi pacientom a lekárom, ako sme už na to ukázali. Lekár sa okrem iného potrebuje uistiť, že pacient rozumie následkom nedodržovania liečebného programu. Účinnosť štrukturovaného terapeutického plánu v spolupráci pacient – lekár nedávno objektivizovala štúdia (REACH – OUT = Risk Evaluation And Communication Health Outcomes and Utilization Trial).

Aj pri trvalom úsilí lekára je kontrola TK – dosiahnutie cieľových hodnôt, či už v celkovej populácii hypertonikov: TK < 140/90 mmHg, ale najmä u hypertonikov s vysokým KV rizikom: TK < 130/80 mmHg – ťažká. Podľa údajov z Talianska (citácia 825) iba v 18 % hypertonikov sa TK zníži pod cieľovú hodnotu a iba 3 % diabetikov dosiahnu cieľovú hodnotu (< 130/80 mmHg) TK. Na druhej strane sa zistilo, čo je optimálnejšie, že riziko H sa podstatne zníži, i keď TK sa liečbou kontroluje iba čiastočne. Ďalej sa všeobecne potvrdilo, že benefit antihypertenzív sa nezakladá len na ovplyvnení TK, ale tiež na ich pleiotropných účinkoch.

Cieľom antihypertenzívnej liečby u všetkých diabetikov (1. aj 2. typ) je nielen dosiahnutie TK < 130/< 80 mmHg, ale aj ochrana renálnych funkcií, prevencia vývoja, respektíve regresia hypertrofia ľavej komory, ochrana funkcií cievnej steny, metabolická protekcia alebo minimálne metabolická neutralita. Liečba sa má začať vždy, keď TK dosiahne hodnotu vysokého normálneho TK. Ovplyvnenie renín-angiotenzín-aldosterónového systému sa jednoznačne preukázalo ako efektívne pri liečbe H (ACEI, sartany a ich kombinácia).

Po publikovaní komentovaných Odporúčaní boli zverejnené výsledky štúdie ADVANCE. Štvorročná liečba perindoprilom (ACE inhibítor) a indapamidom (diuretikum) preukázala u diabetikov s H (na intenzifikovanej kontrole glukózy), ako aj pri štandardnej kontrole glukózy vysoko signifikantný benefit (zníženie KV a celkovej mortality) bez zreteľa na vstupnú výšku TK a dovtedy užívané antihypertenzíva. Zistili sa tiež renoprotektívne účinky tejto kombináčnej liečby. Veľkú pozornosť v ostatných týždňoch upútala štúdia ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) sponzorovaná National Heart, Lung and Blood Institute, USA. Diabetikov 2. typu zaradených do štúdie rozdelili na skupinu s intenzívnou kontrolou cukrovky ($HbA_{1c} < 6,0\%$) a TK (sTK < 120 mmHg) a na skupinu so štandardnou kontrolou cukrovky ($HbA_{1c} 7,0 - 7,9\%$) a TK (sTK < 140 mmHg). Všetci brali hypolipidemiká. Čas sledovania priemer 5,5 roka, cieľový bod veľké KV príhody. Štúdia sa predčasne musela ukončiť 6. februára 2008 pre zvýšené riziko KV mortality v ramene s intenzívnou kontrolou cukrovky: Zistil sa 10 % nárast nefatálnych KV príhod (zväčša infarktov myokardu) a viac náhlych srdcových smrť v porovnaní s diabetikmi so štandardnou kontrolou glukózy. To znamená, že predbežné výsledky z dvoch najväčších štúdií zahrňujúcich diabetikov 2. typu s vysokým KV rizikom – ADVANCE (n 11 140), ACCORD (n 10 000) – dospeli k rozdielnym výsledkom, pretože

v prvej štúdií sa riziko KV mortality u diabetikov s intenzívnou kontrolou glukózy nezvýšilo, ba práve naopak. Záver: Hyperglykémia je rizikový faktor pre mikro-, ako aj makrovaskulárne príhody u pacientov s diabetom. Po zverejnených predbežných rozporných údajoch o škodlivosti alebo priaznivom vplyve intenzifikovanej kontroly glykémie v uvedených najnovších dvoch veľkých štúdiách sa očakáva ich úplné publikovanie s veľkým záujmom, pretože ide o veľmi závažnú medicínsku problematiku.

V súlade s hlavnou zásadou liečby H, že výber farmakoterapie sa musí riadiť nielen snahou o normalizáciu TK, ale tiež potrebou pozitívne ovplyvniť prítomné ďalšie KV rizikové faktory a komorbidity, preferujú sa antihypertenzíva s preukázanými ochrannými účinkami na cievnu stenu, na obličkové funkcie s pozitívnym alebo neutrálnym vplyvom na metabolizmus. I pri rešpektovaní návrhov, ktoré antihypertenzíva sú pri jednotlivých komorbiditách najvhodnejšie (panel 11, tabuľka 6 a 7), liečba pacienta hypertoniakom s vysokým kardiometabolickým rizikom je vždy individualizovaná, čo sa týka výbermi kombinácie a tiež dávkovania jej zložiek. Kombinácia liekov môže na druhej strane zapríčiniť zvýšený výskyt nežiaducich účinkov a vtedy je častým problémom identifikovať liek, ktorý vyvoláva konkrétny nežiaduci účinok.

Zjavné je, že u polymorbídnych hypertonikov sa najviac preferujú ACE inhibítory (hypertrofia a dysfunkcia ľavej komory, stav po infarkte myokardu, nefropatia diabetická aj nediabetická, proteínúria, mikroalbuminúria, fibrilácia predsiení, srdcové zlyhávanie, prevencia progresie aterosklerózy, ateroskleróza karotických tepien, metabolický syndróm, diabetes 2. typu), antagonisti angiotenzínového receptora (intolerancia ACE inhibítorov a všetky klimické stavy, ako sú pri ACEI inhibítoroch), betablokátoary (angína pectoris, stav po infarkte myokardu, srdcové zlyhávanie, tachyarytmie, gravidita), dihydropyridínové kalciové antagonisty (izolovaná systolická H, najmä v starobe, angína pectoris, hypertrofia ľavej komory, koronárna a karotická ateroskleróza, gravidita).

Odporúčania ponechali betablokátoary v pozícii antihypertenzív a 1. voľby napriek viacerým výhradám proti ich účinnosti, čo sa implementovalo do odporúčaní Britskej hypertenziologickej spoločnosti pre liečbu H, kde ich použitie v porovnaní s inhibítormi renín-angiotenzínového systému, kalciovými antagonistami je obmedzené (J Human Hypertens 2004;18:139–185). Treba objektívne priznať, že išlo o metaanalýzy, ktoré sledovali prevažne účinok atenololu v porovnaní s novšími skupinami liekov (ACE inhibítory, blokátoary angiotenzínového receptora, kalciové antagonisty) a že pre betablokátoary s vazodilatačným účinkom a lepším metabolickým profilom (karvedilol, nebivolol, celiprolol) chýbajú porovnania s ostatnými základnými skupinami antihypertenzív. Článok autorov Odporúčaní, zverejnený pred niekoľkými týždňami, obsahuje rozbor súhlasných a odmietavých názorov na betablokátoary a konštatovanie, že každá skupina antihypertenzív má isté špecifické vlastnosti, výhody a obmedzenia a závisí od lekára, aby zvolil najvhodnejší liek pre individuálneho pacienta, ktorý zodpovedá daným špecifickým podmienkam. Autori si uvedomujú limitácie betablokátoarov vo vzťahu k regresii hypertrofia ľavej komory, k novému začiatku cukrovky a pravdepodobne k vzniku mozgovocievnej príhody, na druhej strane majú kľúčovú pozíciu pri liečbe pacienta s koronárnou artériovou chorobou, najmä po infarkte myokardu a pri srdcovom zlyhávaní. Takisto kombinácia betablokátoara s tiazidovým diuretikom je nevhodná u pacientov s cukrovkou alebo s metabolickým syndrómom.

Záujem sa v ostatnom čase sústredil na duálnu blokádu renín-angiotenzín-aldosterónového systému pri liečbe H. Súhlasne sa ukázalo, že kombinácia ACE inhibítorov a antagonistov angioten-

zínového receptora je atraktívnou liečbou voľby u vysoko rizikových pacientov. Dosahuje sa lepšia kontrola TK, zlepšená protekcia diabetickej a nediabetickej nefropatie. Štúdia CHARM Added tiež zistila zlepšenie u pacientov so srdcovým zlyhávaním. Túto kombináciu liečbu odporúčania jednoznačne neodporúčajú, pretože potvrdenie jej definitívneho prospechu u pacientov s H sa očakáva od štúdie ONTARGET.

Novým liekom, ktorý inhibuje pôsobenie renínu a prorenínu na ich špecifické receptory, je aliskirén, ktorý účinne znižuje TK u hypertonikov, buď sám alebo v kombinácii s tiazidovým diuretikom. Ukazuje sa, že inhibítory renínu môžu mať účinky nezávislé od renín-angiotenzínového systému. Aliskirén ako jediný zástupca tejto triedy antihypertenzív je od augusta 2007 zaregistrovaný v štátoch Európskej únie na liečbu esenciálnej H. Prísľubom sú nedávno prezentované výsledky pilotných štúdií, ktoré dokázali priaznivý účinok aliskirénu u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním liečených štandardným postupom (štúdia ALOFT) a antiproteinurický účinok u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a H po pridaní k losartanu a k štandardnej antihypertenznej liečbe (štúdia AVOID) v porovnaní s placebom.

Odporúčania sa systematickým spôsobom zamerali aj na liečbu H v špeciálnych situáciách. Pri liečbe hypertenzie u starých ľudí pripomíname, že u pacientov vo veku 60 rokov a viac, so systolicko-diastolickou alebo s izolovanou systolickou H sa dosiahla redukcia KV mortality a morbidity, že antihypertenzná liečba je priaznivá aj vo veku nad 80 rokov. U týchto starých hypertonikov treba vždy merať TK aj postojačky.

Vyššie 80 % pacientov s chronickou obličkovou chorobou má H a najčastejšou príčinou refraktérnej H je toto ochorenie. Veľký počet randomizovaných štúdií skúmal účinky rôznych antihypertenzív na cieľové ukazovatele obličkových chorôb (mikroalbuminúria, proteinúria, GF, koncové štádium obličkovej choroby). Často položenou otázkou v štúdiách bolo, pri akom znížení TK vplyvom antihypertenzívnej liečby sa najviac spomalí pokles GF pri chronickej obličkovej chorobe. U nediabetikov i diabetikov by mala byť cieľová hodnota TK < 130/80 mmHg a pri proteinúrii nad 1g/24 h ešte nižšia, asi 120/80 mmHg. Liečbu antihypertenzívami je vhodné začať už pri opakovane nameraných hodnotách TK vo vysokom normálnom rozmedzí. Prehľad klinických štúdií ukázal, že pacienti s chronickou obličkovou chorobou s akoukoľvek etiológiou vyžadujú v priemere 3,2 rôznych antihypertenzív denne, aby dosiahli cieľové hodnoty TK. Najčastejšie okrem blokátorov renín-angiotenzínového systému sú to slučkové diuretiká, najmä u pacientov s GF < 50 ml/min a prípadne kalciové antagonisty a alfablokátory.

ACE inhibítory i blokátory angiotenzínového receptora (ARB) spomaľujú zvýšenie sérového kreatinínu a oddávajú tak progresiu obličkovej choroby do koncového štádia a tiež znižujú mikroalbuminúriu alebo proteinúriu u pacientov s diabetom, ako aj nediabeticou nefropatiou. Len málo štúdií porovnávalo účinok ACE inhibítora a ARB s ich monoterapiou. Výsledky naznačujú pomalšiu progresiu nediabetickej nefropatie a väčší antiproteinurický účinok pri kombinovanej liečbe. Sú dôkazy, že hypertonici s vysokým KV rizikom, ale s nízkou mikroalbuminúriou (okolo 60 µg/min) nepotrebujú liečbu oboma blokátormi renín-angiotenzínového systému a postačuje liečba iba jedného lieku z týchto skupín (štúdia IMPROVE – Kidney International 2007;72:879–885).

U diabetikov musí byť blokáda renín-angiotenzínového systému pomocou ACE inhibítora a/alebo ARB pravidelnou súčasťou kombinovanej liečby. Nález mikroalbuminúrie urýchľuje začatie antihypertenznej liečby, aj keď je TK vo vysokom normálnom rozmedzí. Blokáda renín-angiotenzínového systému má antiproteinu-

rický a nefroprotektívny účinok vo včasných štádiách obličkovej choroby, a preto ju treba uprednostňovať. Podrobnejší postup pri liečbe pacientov s diabeticou nefropatiou podľa odporúčaní Americkej diabetickej spoločnosti bol nedávno publikovaný v časopise (Pázmánová T, Pontuch P. Inter Med 2006;6:543–548).

Nevyhnutným predpokladom antihypertenzívnej liečby u pacientov s chronickou obličkovou chorobou je pravidelné meranie TK vlastným tlakomerom a hodnotenie meraní lekárom. Treba myslieť na možnosť posturálnej hypertenzie (staršie osoby, diabetici) a merať tlak aj postojačky.

Patologické zmeny, ktoré súvisia s H v tehotenstve predstavujú celosvetovo stále najväčšiu príčinu materskej a neonatálnej morbidity a mortality. V klasifikácii H v gravidite, ktorá má aj u nás stúpajúci výskyt, pretrvávajú nejednotnosť. Jednoznačne by sa mala používať klasifikácia uvedená v Odporúčaniach. Rovnako sú nejednotné liečebné postupy. Podávajú sa nízké dávky antihypertenzív, prevláda alfametyldopa, aj keď je často bez účinku, najmä pri závažnejších formách H. Kalciové blokátory 3. generácie sú nevhodné pre liečbu H v tehotenstve – v experimentoch na zvieratách v predklinickej fáze došlo k malformáciám končatín (amlodipín). Verapamil sa môže použiť vtedy, keď H sprevádzajú dysrytmie, tam kde sú betablokátory kontraindikované. Nebivolol, celiprolol možno použiť pre ich vazodilatačné účinky a priaznivé ovplyvnenie hemodynamiky v gravidite. Urapidil je vhodný parenterálne pri hypertenzných krízach, dlhodobé perorálne podávanie je kontraindikované. Pri podávaní labetalolu, ktorý sa využíva i. v. pri hypertenzných krízach, treba postupovať pri jeho chronickom podávaní uvažlivo, najmä počas 1. trimestra. Dojčenie sa často zakazuje pri liečbe H, avšak pri väčšine antihypertenzív je ich koncentrácia v materskom mlieku veľmi nízka s výnimkou propranololu a nifedipínu. Treba skvalitniť dispenzarizáciu žien, ktoré prekonalí rozličné formy gestačnej hypertenzie, pretože ju na Slovensku vykonávajú iba niektoré pracoviská.

K rezistentnej H iba krátka poznámka. Možno polemizovať s autormi Odporúčaní, či nedostatočné dodržiavanie liečebného plánu pacientom je skutočnou príčinou rezistentnej H. Takúto situáciu možno skôr označiť ako „pseudorezistentnú H“. Väčšina odborníkov sa zhoduje v tom, že za H rezistentnú na farmakologickú liečbu možno považovať len stav, kedy je správne dodržaný liečebný režim vrátane opatrení na zmenu životného štýlu a ktorého súčasťou je kombinácia najmenej troch antihypertenzív v maximálnych tolerovaných dávkach vrátane diuretika.

V predchádzajúcich Odporúčaniach z roku 2003 absentovala zmienka o naliehavých hypertenzných situáciách. Nové odporúčania sa stručne venujú týmto stavom sprevádzaným prejavmi dysfunkcie alebo akútneho poškodenia KV systému, centrálného nervového systému spolu s malígnou H. Špecifickým problémom je obmedzené množstvo parenterálnych antihypertenzív na liečbu hypertenzných kríz. Z účinných látok prichádzajúcich do úvahy je to urapidil, prípravky s obsahom glyceroltrinitrátu, prípadne izosorbit-dinitrátu, metipranolu, či metoprololu.

Odporúčania tiež novo zaradili kapitolu o sekundárnych formách H, ktoré sú podmienené chorobami obličiek, endokrinného systému, cievného systému a nervového systému. Časté sú diferenciálne diagnostické problémy s odlišením sekundárnej od primárnej H, o to viac, že ich spoločný výskyt nie je až taký vzácný.

Záverčná kapitola Odporúčaní sa zaoberá ich implementáciou, teda realizovaním, aby sa splnilo základné poslanie Odporúčaní – dosiahnuť cieľové hodnoty TK, tak na úrovni celej populácie, ako aj na úrovni vysoko rizikových osôb s H. V tomto smere je všeobecne

situácia žalostne nedostatočná. Ku kontrole H sa treba postaviť s plnou vážnosťou, pretože jej nevládnutie znamená aj nevládnutie súčasnej epidémie civilizácie – aterosklerózy a ňou podmienených chorôb, ktoré sú hlavnou príčinou úmrtnosti obyvateľov zeme. Úspešná kontrola H sa netýka iba zdravotníkov, ale vo svojej podstate a konečnom dôsledku celej spoločnosti. Úsilie zdravotníkov, i keď je v tomto snažení nenahraditeľné, nesmie ostať osamotené, veď spoločenské prostredie spolu s ekonomickými, kultúrno-historickými podmienkami zohráva determinujúcu úlohu. Uvedomujú si to s úplnou zodpovednosťou politické riadiace orgány Európskej únie plne podporujúce komunitné preventívne programy, v ktorých kontrola H predstavuje podstatnú zložku.

Toto všetko platí aj v našich domácich pomeroch. Na zlepšenie KV zdravia slovenského obyvateľstva je nevyhnutné zaviesť opatrenie na skvalitnenie vyhľadávania, diagnostiky a liečby H, ako súčasť Národného KV programu MZ SR, na čom sa pri najlepšom využití daných síl a možností chcú podieľať Slovenská hypertenziologická spoločnosť a Slovenská kardiologická spoločnosť. Plnenie programu by malo zlepšiť najmä úroveň zdravotného vedomia širokej verejnosti o H (zdravotná výchova, propaganda, kampaň atď.), racionálne využívanie diagnostických a liečebných metód (rozširovanie používania ambulantného monitorovania TK, domáceho merania TK, dostupnosť nových účinných antihypertenzív a ich kombinácií a ďalšie) a zlepšiť úroveň osvojenia si Odporúčaní a ich uplatnenia (pri zachovaní individuálneho prístupu k pacientovi) odbornou ve-

rejnou. Musí sa zvýšiť motivácia lekárov lepšie liečiť pacientov s H spolu s podporou zdravotných poisťovní pri splnení tejto náročnej úlohy. Akceptovanie a implementácia Odporúčaní a úroveň efektívneho manažmentu H má byť jedným z ukazovateľov kvality starostlivosti poskytovanej zdravotníckymi pracovníkmi a posudzovaných parametrov pri odmeňovaní v rámci systému „platby za výkon a kvalitu“.

Autori komentára:

prof. MUDr. Igor Riečanský, CSc., MUDr. Dana Škultétyová, PhD., MUDr. Peter Jonáš (za Slovenskú hypertenziologickú spoločnosť); doc. MUDr. Slavomíra Filipová, CSc., doc. MUDr. Gabriel Kamenský, CSc. (za Slovenskú kardiologickú spoločnosť)

Autori podkladov ku komentáru:

doc. MUDr. Štefan Farský, CSc., doc. MUDr. Slavomíra Filipová, CSc., MUDr. Peter Jonáš, doc. MUDr. Gabriel Kamenský, CSc., prof. MUDr. Peter Ponfuch, CSc., prof. MUDr. Igor Riečanský, CSc., doc. MUDr. Jana Sirotiaková, PhD., doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc., MUDr. Dana Škultétyová, PhD.

Preklad textu Odporúčaní EHS/ECS 2007 skontrolovali a skorigovali:

prof. MUDr. Igor Riečanský, CSc., MUDr. Dana Škultétyová, PhD. (Slovenská hypertenziologická spoločnosť), doc. MUDr. Slavomíra Filipová, CSc., doc. MUDr. Gabriel Kamenský, CSc. (Slovenská kardiologická spoločnosť)

Preklad odporúčaní sa realizoval z edukačného grantu firmy Servier. Firma Servier neparticipovala na tvorbe odporúčaní ani na tvorbe komentára a nijako neovplyvnila obsah uvedených odporúčaní.

References

1. Guidelines Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J Hypertens* 1993;11:905-918. GL.
2. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-183. GL.
3. Guidelines Committee 2003. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053. GL.
4. Top 10 papers published. *The Scientist* 2005;19:26. OS.
5. ESH/ESC Hypertension Practice Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003;21:1779-1786. GL.
6. Simoons ML, van der Putten N, Wood D, Boersma E, Bassand JP. The Cardiology Information System: the need for data standards for integration of systems for patient care, registries and guidelines for clinical practice. *Eur Heart J* 2002;23:1148-1152. GL.
7. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 1 prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-774. MA.
8. Report of the Joint National Committee on Detection Evaluation. Treatment of High Blood Pressure: a cooperative study. *JAMA* 1977;237:255-261. GL.
9. The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1980;140:1280-1285. GL.
10. Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-839. MA.
11. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913. MA.
12. European cardiovascular disease statistics, British Heart Foundation 2000 www.dphpc.ox.ac.uk/bhfhprg. RV.
13. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-1576. OS.
14. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-1562. OS.
15. Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-386. OS.
16. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13-18. OS.
17. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-223. OS.
18. Martiniuk AL, Lee CM, Lawes CM, Ueshima H, Suh I, Lam TH, Gu D, Feigin V, Jamrozik K, Ohkubo T, Woodward M, for the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration. Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region. *J Hypertens* 2007;25:73-79. OS.
19. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Katarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm N, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-2369. OS.
20. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347-1360. RV.
21. Franklin SS. Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J Hypertens* 1999;17(Suppl 5):S29-S36. RV.
22. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetiere P, Guize L. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:673-680. OS.
23. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-872. MA.
24. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989;13:392-400. OS.
25. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-1415. OS.
26. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, Gueyffier F, Boissel JP, INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002;20:145-151. MA.
27. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1085-1089. MA.
28. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. on behalf of the European Network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-2605. GL.
29. Pickering G. The nature of essential hypertension. *J & A. Churchill Ltd, London* 1961; 1-151. RV.
30. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo L Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, National Heart, Lung, Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252. GL.
31. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003-1010. OS.
32. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants

- in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001;358:1682–1686. OS.
33. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291–1297. OS.
 34. Mancia G, Grassi G. European, American and British Guidelines: similarities and differences. In: Black HR, Elliott WJ, editors. *Hypertension. A companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 571–575.
 35. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13(Suppl 1):S3–S10. OS.
 36. Thomas F, Rudnicki A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001;37:1256–1261. OS.
 37. Wei M, Mitchell BD, Haffner SM, Stern MP. Effects of cigarette smoking, diabetes, high cholesterol, and hypertension on all-cause mortality and cardiovascular disease mortality in Mexican Americans. *The San Antonio Heart Study. Am J Epidemiol* 1996;144:1058–1065. OS.
 38. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713–1724. OS.
 39. Mancia G, Parati G, Borghi C, Ghironzi G, Andriani E, Marinelli L, Valentini M, Tessari F, Ambrosioni E. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. *J Hypertens* 2006;24:837–843. OS.
 40. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Friz HP, Grassi G, Giannattasio C, Sega R. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005;45:1072–1077. OS.
 41. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation* 2005;112:3384–3390. OS.
 42. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relationship between baseline risk factors coronary heart disease total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Prev Med* 1986;15:254–273. OS.
 43. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *J Hypertens* 1998;16:1407–1414. GL.
 44. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601–1610. GL.
 45. D'Agostino RBS, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180–187. OS.
 46. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003. OS.
 47. World Health Organization/International Society of Hypertension. 2003. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983–1992. GL.
 48. Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull* 1971;27:37–42. RV.
 49. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation. Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection Evaluation Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;285:2486–2497. GL.
 50. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006;114:2850–2870. RV.
 51. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
 52. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004;44:84–93.
 53. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Palmieri V, Gerds E, Smith G, Nieminen MS, Dahlof B, Ibsen H, Devereux RB. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE substudy. *J Hum Hypertens* 2004;18:453–459. OS.
 54. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113:664–670. OS.
 55. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236–1241. OS.
 56. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, Tangelder MJ, van Sambeek MH, van den Meiracker AH, Poldermans D. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006;166:529–535. OS.
 57. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlof B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292:2350–2356. OS.
 58. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlof B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:198–202. OS.
 59. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Albuminuria, a Therapeutic Target for Cardiovascular Protection in Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy. *Circulation* 2004;110:921–927. OS.
 60. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Oikarinen L, Okin PM. LIFE Study Investigators. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006;24:775–781. OS.
 61. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, Porcellati C. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003;16:895–899. MA.
 62. Benetos A, Rudnicki A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999;33:44–52. OS.
 63. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, de Leeuw PW, Jaaskivi M, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Parati G, Rodicio JL, Roman E, Sarti C, Tuomilehto J, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic, ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:2313–2321. OS.
 64. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J* 1987;113:1489–1494. OS.
 65. Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Pessina AC, Ruilope LM, Zanchetti A. European Society of Hypertension Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006;24:603–610. GL.
 66. Levy RL, White PD, Stroud WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945;129:585–588. OS.
 67. King DE, Everett CJ, Mainous AG 3rd, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 2006;19:796–800. OS.
 68. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P, Staessen J, Kaciroti N, Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension* 1997;30:1267–1273. OS.
 69. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Trevano FQ, Grassi G, Zanchetti A, Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007;49:40–47. OS.

70. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952. OS.
71. Fourth Joint Task Force of European, other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2007; in preparation. GL.
72. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983;53:96–104. OS.
73. Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, Mancia G. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens* 1998;16:1585–1592. OS.
74. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C, Giglio A, Bilo G, Caldara G, Lonati L, Orlandini S, Maracchi G, Mancia G, Gensini GF, Parati G. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006;47:155–161. OS.
75. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. European Society of Hypertension Recommendations for Conventional, Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement. *J Hypertens* 2003;21:821–848. GL.
76. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *Br Med J* 2001;322:531–536. GL.
77. Mancia G, Omboni S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, Hoogma RP. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001;19:1755–1763. OS.
78. Mancia G, Omboni S, Ravogli A, Parati G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. *Blood Press* 1995;4:148–156. OS.
79. Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Omboni S, Hennig M, Zanchetti A. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic an ambulatory blood pressure. Data from the ELSA Study. *J Hypertens* 2007;25:1087–1094. OS.
80. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1997;15:1493–1502. OS.
81. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Porcellati C, Rappelli A, Salvetti A, Trimarco B. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997;95:1464–1470. OS.
82. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997;29:22–29. OS.
83. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990;81:528–536. OS.
84. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001;19:1981–1989. OS.
85. Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1996;55:S81–S84. OS.
86. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji I, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S, Abe K. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, Northern Japan. *Blood Press Monit* 1996;1:251–254. OS.
87. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999;282:539–546. OS.
88. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *New Engl J Med* 2003;348:2407–2415. OS.
89. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005;111:1777–1783. OS.
90. Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens* 2004;22:1663–1666. OS.
91. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension* 2005;46:156–161. OS.
92. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005;19:801–807. OS.
93. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality. A population-based study. *Hypertension* 2005;45:499–504. OS.
94. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension* 2005;45:240–245. OS.
95. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. *New Engl J Med* 2006;354:2368–2374. RV.
96. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998;31:712–718. OS.
97. Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertension* 1992;10:385–391. OS.
98. Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens* 1994;12:469–473. OS.
99. Parati G, Pomidossi G, Casadei V, Mancia G. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985;7:597–601. OS.
100. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995;8:311–315. OS.
101. Staessen JA, Thijs L, Clement D, Davidson C, Fagard R, Lehtonen A, Mancia G, Palatini P, O'Brien ET, Parati G, Webster J, Amery A. Ambulatory blood pressure decreases on long-term placebo treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1994;12:1035–1039. OS.
102. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988;2:397. RV.
103. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183–2189. OS.
104. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793–801. OS.
105. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline, The Ohasama Study. *Hypertension* 2006;47:149–154. OS.
106. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens* 2006;19:243–250. OS.
107. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol* 1992;70:65–68. OS.
108. Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, Selwyn AP. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987;75:395–400. OS.
109. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1315–1322. OS.
110. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998;29:992–996. MA.

111. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978;1:795-797. OS.
112. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. 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. OS.
113. Mancia G, Zanchetti A. Cardiovascular regulation during sleep. In: Orem J, editor *Handbook of Physiology during Sleep*. New York: Academic Press; 1980. pp. 1-55. RV.
114. El-Tamimi H, Mansour M, Pepine CJ, Wargovich TJ, Chen H. Circadian variation in coronary tone in patients with stable angina. Protective role of the endothelium. *Circulation* 1995;92:3201-3205. OS.
115. Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B, Somers V. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation* 2004;109:2507-2510. OS.
116. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998;32:965-971. OS.
117. Weber MA. The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? *Am J Cardiol* 2002;89:27A-33A. RV.
118. Undar L, Turkyay C, Korkmaz L. Circadian variation in circulating platelet aggregates. *Ann Med* 1989;21:429-433. OS.
119. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albin F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993;11:1133-1137. OS.
120. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation* 2000;102:1536-1541. OS.
121. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, Santucci A, Santucci R, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit* 1996;1:3-11. OS.
122. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Quarti-Trevano F, Grassi G, Sega R. Long term prognostic value of blood pressure variability in the general population: result of the PAMELA study. *Hypertension* 2007; in press. OS.
123. Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Van Hoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991;67:723-727. MA.
124. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995;13:1377-1390. OS.
125. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension* 1998;32:255-259. OS.
126. Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N, Satoh H, Abe K. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens* 1997;10:798-803. OS.
127. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Kikuya M, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998;16:971-975. OS.
128. Zarnke KB, Feagan BG, Mahon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens* 1997;10:58-67. OS.
129. Pickering T, James GD, Boddie C, Hrashfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:225-228. OS.
130. Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998;31:1185-1189. OS.
131. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, Gregorini L, Zanchetti A. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983;2:695-698. OS.
132. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987;9:209-215. OS.
133. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:846-853. OS.
134. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsumi K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of masked hypertension and white-coat hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:508-515. OS.
135. Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension. A 10-year follow-up study. *Circulation* 1998;98:1892-1897. OS.
136. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, de Leeuw PW, Dobovisek J, Jaaskivi M, Leonetti G, O'Brien E, Palatini P, Parati G, Rodicio JL, Vanhanen H, Webster J. Response to antihypertensive treatment in older patients with sustained or nonsustained systolic hypertension. *Circulation* 2000;102:1139-1144. OS.
137. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of 'masked hypertension' detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;291:1342-1349. OS.
138. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, Imai Y, Ohkubo T, Kario K. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005;45:203-208. OS.
139. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. *Circulation* 2001;104:1385-1392. OS.
140. Wing LMH, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid C. Reverse white-coat hypertension in older hypertensives. *J Hypertens* 2002;20:639-644. OS.
141. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003;107:1297-1302. OS.
142. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005;45:493-498. OS.
143. Mancia G, Parati G. Reactivity to physical and behavioral stress and blood pressure variability in hypertension. In: Julius S, Bassett DR. (editors). *Handbook of Hypertension*. Vol 9. Behavioral Factors in Hypertension. Elsevier Sci Publ; 1987. pp. 104-122. RV.
144. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine Position Stand: Exercise and Hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:533-553. GL.
145. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, Levy D. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;99:1831-1836. OS.
146. Carroll D, Smith GD, Shipley MJ, Steptoe A, Brunner EJ, Marmot MG. Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10-year follow-up of men in the Whitehall II study. *Psychosom Med* 2001;63:737-743. OS.
147. Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Sidney S, Gardin JM, Oberman A. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1994;7:234-241. CT.
148. Fagard R, Staessen J, Amery A. Exercise blood pressure and target organ damage in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1991;5:69-75. OS.
149. Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar M. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension* 1992;20:337-339. OS.
150. Lauer MS, Levy D, Anderson KM, Plehn JF. Is there a relationship between exercise systolic blood pressure response and left ventricular mass? *Ann Intern Med* 1992;116:203-210. OS.
151. Smith DHG, Neutel JM, Graettinger WF, Myers J, Froelicher VF, Weber MA. Impact of left ventricular hypertrophy on blood pressure responses to exercise. *Am J Cardiol* 1992;69:225-228. OS.
152. Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Relation of left ventricular mass and filling to exercise blood pressure and rest blood pressure. *Am J Cardiol* 1995;75:53-57. OS.
153. Markovitz JH, Raczynski JM, Lewis CE, Flack J, Chesney M, Chettur V, Hardin JM, Johnson E. Lack of independent relationships between left ventricular mass and cardiovascular reactivity to physical and psychological stress in the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1996;9:915-923. OS.
154. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Should exercise blood pressure be measured in clinical practice? *J Hypertens* 1998;16:1215-1217. RV.
155. Kokkinos P, Pittaras A, Narayan P, Faselis C, Singh S, Manolis A. Exercise capacity and blood pressure associations with left ventricular mass in prehypertensive individuals. *Hypertension* 2007;49:55-61. OS.

156. Al'Absi M, Devereux RB, Lewis CE, Kitzman DW, Rao DC, Hopkins P, Markovitz J, Arnett DK. Blood pressure responses to acute stress and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2002;89:536–540. OS.
157. Rostrup M, Smith G, Bjornstad H, Westheim A, Stokland O, Eide I. Left ventricular mass and cardiovascular reactivity in young men. *Hypertension* 1994;23(Suppl I):I168–I171. OS.
158. Al'Absi M, Devereux RB, Rao DC, Kitzman D, Oberman A, Hopkins P, Arnett DK. Blood pressure stress reactivity and left ventricular mass in a random community sample of African-American and Caucasian men and women. *Am J Cardiol* 2006;97:240–244. OS.
159. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension* 1996;28:31–36. OS.
160. Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J Hypertens* 2001;19:1343–1348. OS.
161. Palatini P. Exaggerated blood pressure response to exercise: pathophysiologic mechanisms and clinical relevance. *J Sports Med Phys Fitness* 1998;38:1–9. OS.
162. O' Rourke MF. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification. In Safar ME, O'Rourke MF (editors), *Arterial stiffness in hypertension*. Handbook of Hypertension. Elsevier; 2006. Vol 23:3–19. pp.
163. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17:118–123.
164. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997;95:1827–1836.
165. Hope SA, Tay DB, Meredith IT, Cameron JD. Use of arterial transfer functions for the derivation of aortic waveform characteristics. *J Hypertens* 2003;21:1299–1305.
166. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee, Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213–1225. RT.
167. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006;19:214–219. RT.
168. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Puri S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88–136. GL.
169. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813–1818. OS.
170. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Toffler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631–2639. OS.
171. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391–397. OS.
172. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108:414–419. OS.
173. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004;22: 1597–1604. OS.
174. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1871–1878. RV.
175. Melander O. Genetic factors in hypertension-what is known and what does it mean? *Blood Press* 2001;10:254–270. RV.
176. Cadman PE, O'Connor DT. Pharmacogenomics of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:61–70. RV.
177. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;104:545–556. RV.
178. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension microalbuminuria risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000;35:898–903. OS.
179. De Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Renschthal T, Wagener G. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004;164:2459–2464. RT.
180. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154–2169. GL.
181. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286: 421–426. OS.
182. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn SM, Aurup P. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139:901–906. OS.
183. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, Bouter LM, Stehouwer CD. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:617–624. OS.
184. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1325–1333. OS.
185. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Velthuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE. Prevention of Renal, Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106: 1777–1782. OS.
186. National Kidney Foundation. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004; 43(Suppl. 1):S16–S33. RV.
187. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786–1793. OS.
188. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561–1566. OS.
189. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114: 345–352. OS.
190. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87(Suppl II): II56–II65. OS.
191. Bots ML, Hoeks AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432–1437. OS.
192. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128:262–269. OS.
193. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14–22. OS.
194. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk

- in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002;20:1307–1314. OS.
195. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlöf B. LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292:2343–2349. OS.
 196. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Leonetti G, Sarti C, Tuomilehto J, Webster J, Yodfat Y. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. *Hypertension* 2004;44:459–464. OS.
 197. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;107:565–570. OS.
 198. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164–171. OS.
 199. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ, for the Multicentre Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256–262. OS.
 200. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981;63:1391–1398. OS.
 201. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450–458. OS.
 202. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography. European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79–108. GL.
 203. Jennings G, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. In: Hansson L, Birkenhager WH (editors). *Handbook of Hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997. Vol 18, pp. 184–223. RV.
 204. Muesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004;43:731–738. OS.
 205. De Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996;93:259–265. OS.
 206. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1042–1048. OS.
 207. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. Task Force for the Diagnosis, Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115–1140. GL.
 208. Ogunyankin KO, Burggraf GW, Abiose AK, Malik PG. Validity of revised Doppler echocardiographic algorithms and composite clinical and angiographic data in diagnosis of diastolic dysfunction. *Echocardiography* 2006;23:817–828. OS.
 209. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden RA, Roger VL. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006;296:2209–2216. OS.
 210. Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Chiariello N, Leonetti G, Mancia G, Pessina AC, Rizzoni P, Salvetti A, Trimarco B, Volpe M. Left ventricular diastolic dysfunction in a cohort of hypertensive patients attending hospital outpatient clinics in Italy, the APROS-DIADYS project. *J Hypertension* 2006;24(suppl 6):41. (abstract). OS.
 211. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients ≥ 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol* 2004;93:54–58. OS.
 212. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194–202. OS.
 213. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults. The Strong Heart Study. *Circulation* 2002;105:1928–1933. OS.
 214. Laukkanen JA, Kurl S, Eränen J, Huttunen M, Salonen JT. Left atrium size and the risk of cardiovascular death in middle-aged men. *Arch Intern Med* 2005;165:1788–1793. OS.
 215. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003;41:218–223. OS.
 216. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, Liu JE, Best LG, Lee ET, Roman MJ, Devereux RB. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J* 2006;151:412–418. OS.
 217. Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, Weber KT. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:657–664. OS.
 218. Hoyt RM, Skorton DJ, Collins SM, Melton HE. Ultrasonic backscatter and collagen in normal ventricular myocardium. *Circulation* 1984;69:775–782. OS.
 219. Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Diez J, Lopez B, Dahlöf B, Nicholls MG, Smith RD, Gilles L, Magrini F, Zanchetti A. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004;110:552–557. RT.
 220. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422–2427. RT.
 221. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Tang R, Hollweck R, Mancia G, Eckes L, Micheli D. ELSA Investigators. Absolute and relative changes in carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaques during long-term antihypertensive treatment: further results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2004;22:1201–1212. RT.
 222. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998;16:1667–1676. RT.
 223. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608–1621. RV.
 224. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993;270:465–469. OS.
 225. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991;87:119–128. OS.
 226. Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ, Wolfson SK, Kuller LH. The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:523–530. OS.
 227. Burek KA, Sutton-Tyrrell K, Brooks MM, Naydeck B, Keller N, Sellers MA, Roubin G, Jandova R, Rihal CS. Prognostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 1999;34:716–721. OS.
 228. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864–2869. RV.

229. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34:1203–1206. OS.
230. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Laclef P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10–15. OS.
231. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertension* 2001;19:921–930. OS.
232. Korsgaard N, Aalkjaer C, Heagerty AM, Izzard AS, Mulvany MJ. Histology of subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension. *Hypertension* 1993;22:523–526.
233. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muesan ML, Valentini U, Cimino A, Girelli A, Rodella L, Bianchi R, Sleiman I, Agabiti-Rosei E. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001;103:1238–1244.
234. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 2002;106:3037–3043. OS.
235. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muesan ML, Castellano M, Miclini M, Agabiti-Rosei E. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 2003;108:2230–2235.
236. Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003;349:465–473. RV.
237. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673–2678. OS.
238. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106:653–665. OS.
239. Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002;20:1671–1674. RV.
240. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Bohm M, Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005;353:999–1007. OS.
241. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473–2483.
242. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089–2100. GL.
243. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, Seliger SL, Kestenbaum B, Psaty B, Tracy RP, Siscovick DS. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006;145:237–246. OS.
244. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214–2219. OS.
245. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996;335:1682–1683. RV.
246. Rulope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:962–967. RV.
247. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002;20:353–355. RV.
248. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:969–975. OS.
249. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, Laroche P, McInnes GT, Mallion JM, Rulope L, Wedel H. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001;19:1149–1159. OS.
250. Rulope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218–225. RT.
251. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, Leonetti G, Nachev C, Petrie JC, Rodicio JL, Rosenfeld JJ, Sarti C, Staessen JA. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2213–2222. OS.
252. Segura J, Rulope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004;22:1635–1639. RV.
253. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber MA, Franklin S, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;144:172–180. OS.
254. Keith NH, Wagener HP, Barker MW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939;197:332–343. OS.
255. Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, Corti C, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital Heart J* 2001;2:702–706. OS.
256. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989;1:1103–1106. OS.
257. Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, Cardozo SE, Moreira FC, Wainstein MV, Moreira WD, Moreira LB. Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. *J Hum Hypertens* 1995;9:547–551. OS.
258. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002;287:1153–1159. OS.
259. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH. ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001;358:1134–1140. OS.
260. Martinez-Perez ME, Hughes AD, Stanton AV, Thom SA, Chapman N, Bharath AA, Parker KH. Retinal vascular tree morphology: a semi-automatic quantification. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002;49:912–917.
261. Hughes AD, Martinez-Perez E, Jabbar AS, Hassan A, Witt NW, Mistry PD, Chapman N, Stanton AV, Beever G, Pedrinelli R, Parker KH, Thom SA. Quantification of topological changes in retinal vascular architecture in essential and malignant hypertension. *J Hypertens* 2006;24:889–894.
262. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* 1999;34:655–658. OS.
263. Noon JP, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV, Watt GC. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest* 1997;99:1873–1879. OS.
264. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, Anton-Culver H, O'Leary DH. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1997;28:1158–1164. OS.
265. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, Tyroler HA. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC Study. *Stroke* 1996;27:2262–2270. OS.
266. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002;33:21–25. OS.
267. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1274–1282. OS.
268. Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 2004;61:1531–1534. OS.
269. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2000;34:1126–1129. OS.
270. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure dementia. *Lancet* 1996;347:1141–1145. OS.

271. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998;31:780–786. OS.
272. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995;274:1846–1851. OS.
273. Mancia G. Role of outcome trials in providing information on antihypertensive treatment: importance and limitations. *Am J Hypertens* 2006;19:1–7. RV.
274. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J Hypertens* 2005;23:1113–1120. RV.
275. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kopalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046–2052. CT.
276. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kopalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH. Systolic Hypertension in Europe Investigators. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens* 2004;22:847–857. CT.
277. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629–636. CT.
278. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967;202:1026–1034. RT.
279. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council. *BMJ* 1985;291:97–104. RT.
280. SHEP Collaborative 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;265:3255–3264. RT.
281. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281–1285. RT.
282. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, De Schaepdryver A, Dollery C, Fagard R, Forette F. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985;1:1349–1354. RT.
283. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–1041. RT.
284. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757–764. RT.
285. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, Ghadirian P, LeLorier J, Hamet P. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996;16:1237–1245. CT.
286. Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA. For the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1823–1829. CT.
287. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J* 1986;293:1145–1151. RT.
288. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992;304:405–412. RT.
289. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Chin Med J* 1995;108:710–717. RT.
290. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med* 1980;69:725–732. RT.
291. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980;1:1261–1267. RT.
292. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527–1535. MA.
293. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055–1076. MA.
294. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikovske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865–872. MA.
295. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Perry M, Prineas R, Schron E. The effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 1997;126:761–767. MA.
296. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410–1419. MA.
297. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006;24:2131–2141. MA.
298. Neal B, MacMahon S, Chapman N; 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. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356:1955–1964.
299. Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med* 2004;141:614–627. MA.
300. The 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. RT.
301. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157–2172. RT.
302. The EUROPEAN trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease 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* 2003;362:782–788. RT.
303. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849–857. RT.
304. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA. ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005;23:641–648. CT.
305. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardioprovocative events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217–2225. RT.
306. The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004;351:2058–2068. RT.
307. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875–886. RT.
308. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. RENAAL Study

- Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861–869. RT.
309. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345: 851–860. RT.
 310. Pourdjabbar AM, Lapointe N, Rouleau J-L. Angiotensin receptor blockers: Powerful evidence with cardiovascular outcomes? *Can J Cardiol* 2002;18(Suppl A):7A–14A. MA.
 311. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755–1762. RT.
 312. Hypertension Detection, Follow-up Program. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection, Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982;307:976–980. RT.
 313. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611–616. RT.
 314. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new anti-hypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:175–1756. RT.
 315. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlof B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359–365. RT.
 316. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713–720. RT.
 317. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, Charleston J, Cheek D, Cleveland W, Douglas JG, Douglas M, Dowie D, Faulkner M, Gabriel A, Gassman J, Greene T, Hall Y, Hebert L, Hiremath L, Jamerson K, Johnson CJ, Kopple J, Kusek J, Lash J, Lea J, Lewis JB, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Miller ER 3rd, Norris K, O'Connor D, Ojo A, Phillips RA, Pogue V, Rahman M, Randall OS, Rostand S, Schulman G, Smith W, Thornley-Brown D, Tisher CC, Toto RD, Wright JT Jr, Xu S. African American Study of Kidney Disease, Hypertension (AASK) Study Group. Effect of Ramipril vs Amlodipine on Renal Outcomes in Hypertensive Nephrosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001;285:2719–2728. RT.
 318. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glasscock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG. African American Study of Kidney Disease, Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial. *JAMA* 2002;288:2421–2431. RT.
 319. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002;61:1086–1097. RT.
 320. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin independent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645–652. RT.
 321. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366–372. RT.
 322. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997. RT.
 323. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH Jr, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ. CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073–2082. RT.
 324. Malacco E, Mancia G, Rappelli A, Menotti A, Zuccaro MS, Coppini A. SHELL Investigators. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press* 2003;12:160–167. RT.
 325. NICS Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. *Hypertension* 1999;34:1129–1133. RT.
 326. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, Origasa H, Iimura O, Ishii M, Saruta T, Arakawa K, Hosoda S, Kawai C. Japan Multicenter Investigation of Cardiovascular Diseases-B Study Group. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004;27:181–191. RT.
 327. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348: 583–592. RT.
 328. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, Staessen JA, Porcellati C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;46:386–392.
 329. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007;25:951–958. MA.
 330. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906. RT.
 331. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. 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* 2003;290:2805–2816. RT.
 332. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003. RT.
 333. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HCMOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218–1226. RT.
 334. Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N for the Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007;369:1431–1439. RT.
 335. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022–2031. RT.
 336. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *Br Med J* 2004;329:1248–1249. RV.
 337. Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction: the importance of dosage. *J Hypertens* 2006;24: 1681–1682. RV.
 338. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005; 26:2381–2386. MA.

339. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, Hilbrich L, Pogue J, Schumacher H. ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone, in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004;148:52–61. RT.
340. Dickstein K, Kjekshus J. OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002;360:752–760. RT.
341. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1896. RT.
342. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingler GH, Neaton J, Sharma D, Thyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582–1587. RT.
343. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545–1553. MA.
344. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS. GL. June 2006. www.nice.org.uk/CG034nice.org.uk/CG034.
345. McInnes GT, Kjeldsen SE. Never mind the quality, feel the width—ALLHAT revisited. *Blood Press* 2004;13:330–334. RV.
346. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, Hayward LJ, Leenen FH, Margolis KL, Papademetriou V, Probstfield JL, Whelton PK, Habib GB. ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005;293:1595–1608. CT.
347. Cuspidi C, Muesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E, Magnani B, Zanchetti A. CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002;20:2293–2300. RT.
348. Jennings GL, McMullen JR. Left ventricular hypertrophy. Beyond the image and defining human cardiac phenotype in hypertension. *J Hypertens* 2007; in press. RV.
349. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41–46. MA.
350. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van den Veur E, Schuurman FH, Meyboom-de Jong B, Crijns HJ. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001;19:303–309. RT.
351. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, de Simone G, Walker JF, Hahn RT, Dahlof B. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based anti-hypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001;104:1248–1254. RT.
352. Zanchetti A, Ruilope LM, Cuspidi C, Macca G, Verschuren J, Kerselaers W. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study. *J Hypertens* 2001;19(Suppl 2):S92. (abstract). RT.
353. Agabiti-Rosei E, Trimarco B, Muesan ML, Reid J, Salvetti A, Tang R, Hennig M, Baurecht H, Parati G, Mancia G, Zanchetti A. ELSA Echocardiographic Substudy Group. Cardiac structural and functional changes during long-term antihypertensive treatment with lacidipine and atenolol in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2005;23:1091–1098. CT.
354. Thurmman PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998;98:2037–2042. RT.
355. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, Muller-Brunotte R, Nystrom F, Ohman KP, Osbakken MD, Ostergern J. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001;19:1167–1176. RT.
356. Dahlof B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, Aurup P, Smith RD, Johansson M. For the REGAAL Study Investigators. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002;20:1855–1864. RT.
357. Devereux RB, Dahlof B, Gerdtz E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris KE, Edelman JM, Wachtell K. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004;110:1456–1462. RT.
358. De Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF, O'Brien E, Rahn KH, Trimarco B, Romero R, De Leeuw PW, Hitzemberger G, Battagay E, Duprez D, Sever P, Safar ME. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens* 2004;17:660–667. RT.
359. Dahlof B, Gosse P, Gueret P, Dubourg O, de Simone G, Schmieder R, Karpov Y, Garcia-Puig J, Matos L, De Leeuw PW, Degaute JP, Magometschnigg D. The PICXEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005;23:2063–2070. RT.
360. De Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME. REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004;22:1623–1630. RT.
361. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, Kleiman J, Krause S, Burns D, Williams GH. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003;108:1831–1838. RT.
362. Galzerano D, Tammaro P, del Visco L, Lama D, Galzerano A, Breglio R, Tuccillo B, Paolisso G, Capogrosso P. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass: a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens* 2005;18:1563–1569. RT.
363. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, de Leeuw PW, Palma-Gamiz JL, Pessina A, Motz W, Degaute JP, Chastang C. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000;18:1465–1475. RT.
364. Muesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995;13:1091–1095. OS.
365. Koren MJ, Ulin RJ, Koren AT, Laragh JH, Devereux RB. Left ventricular mass change during treatment and outcome in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:1021–1028. OS.
366. Cuspidi C, Ciulla M, Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:20–23. RV.
367. Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Cuspidi C, Muesan ML, Salvetti M, Agabiti-Rosei E, Magrini F, Zanchetti A. Effects of the angiotensin receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor Enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005;23(Suppl 2):S381. (abstract). RT.
368. Christensen MK, Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Wiinberg N, Devereux RB, Kjeldsen SE, Hildebrandt P, Rokkedal J, Ibsen H. Does long-term losartan- vs atenolol-based antihypertensive treatment influence collagen markers differently in hypertensive patients? A LIFE substudy. *Blood Press* 2006;15:198–206. CT.
369. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004;22:1597–1604. OS.

370. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Dahlof B. Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension Study Investigations. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003;108:684–690. RT.
371. Schneider MP, Klingbeil AU, Delles C, Ludwig M, Kolloch RE, Krekler M, Stumpe KO, Schmieder RE. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the CardioVascular Irbesartan Project. *Hypertension* 2004;44:61–66. RT.
372. Havranek EP, Esler A, Estacio RO, Mehler PS, Schrier RW. Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial. Differential effects of antihypertensive agents on electrocardiographic voltage: results from the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. *Am Heart J* 2003;145:993–998. RT.
373. Muller-Brunotte R, Edner M, Malmqvist K, Kahan T. Irbesartan and atenolol improve diastolic function in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005;23:633–640. RT.
374. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005;23:1589–1595. OS.
375. Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, Dahlof B, Devereux RB. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007;49:311–316. OS.
376. Aksnes TA, Flaa A, Strand A, Kjeldsen SE. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure. *J Hypertens* 2007;25:15–23. RV.
377. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Horneftam B, Dahlof B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712–719. RT.
378. Schmieder R, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua T. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE-trial. *J Hypertens* 2006;24:S3 (abstract). RT.
379. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926–2931. RT.
380. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S. CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;152:86–92. RT.
381. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cere E, Tognoni G, Cohn JN. Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149:548–557. RT.
382. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, Dahlof B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006;296:1242–1248. OS.
383. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective, randomized study. *Circulation* 2002;106:331–336. RT.
384. Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Zoppi A, Fogari E, Rinaldi A. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:46–50. RT.
385. Disertori M, Latini R, Maggioni AP, Delise P, Di Pasquale G, Franzosi MG, Staszewsky L, Tognoni G. on behalf of the GISSI-AF Investigators; Rationale, design of the GISSI-Atrial Fibrillation Trial: a randomized, prospective, multicentre study on the use of valsartan, an angiotensin II AT 1-receptor blocker, in the prevention of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Med* 2006;7:29–38. RT.
386. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safar M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006;37:1933–1940. MA.
387. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, Hart H, Scott J, White H. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:438–443. RT.
388. Asselbergs FW, van Roon AR, Hillege HL, de Jong RE, Gans ROB, Smit AJ, van Gilst WH. on behalf of the PREVEND IT Investigators; PREVEND IT Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria. *Stroke* 2005;36:649–653. RT.
389. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001;103:1721–1726. RT.
390. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, Ventura A, Baggio G, Sampietri L, Rubba P, Sperti G, Magni A. on behalf of PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS-a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004;35:2807–2812. RT.
391. Simon A, Garipey J, Moyses D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001;103:2949–2954. CT.
392. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, Graeff PA, Meyboom-de Jong B, Crijns HJ. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens* 2004;22:1309–1316. RT.
393. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000;102:1503–1510. RT.
394. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris CI, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Bosch J, Riley WA, Teo KK. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919–925. CT.
395. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, Kappagoda T, Rocco MV, Schnaper HW, Sowers JR, Bond MG. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276:785–791. RT.
396. Ciulla MM, Paliotti R, Ferrero S, Vandoni P, Magrini F, Zanchetti A. Assessment of carotid plaque composition in hypertensive patients by ultrasonic tissue characterization: a validation study. *J Hypertens* 2002;20:1589–1596.
397. Paliotti R, Ciulla MM, Hennig M, Tang R, Bond MG, Mancia G, Magrini F, Zanchetti A. Carotid wall composition in hypertensive patients after 4-year treatment with lacidipine or atenolol: an echoreflexivity study. *J Hypertens* 2005;23:1203–1209. CT.
398. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1:387–397. RV.
399. Ichihara A, Hayashi M, Koura Y, Tada Y, Hirota N, Saruta T. Long-term effects of intensive blood-pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2003;16:959–965. OS.
400. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001;38:922–926. RT.
401. Rajzer M, Kloczek M, Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:439–444. RT.
402. Munakata M, Nagasaki A, Nunokawa T, Sakuma T, Kato H, Yoshinaga K, Toyota T. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic

- arterial stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004;17:1050–1055. RT.
403. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006;19:214–219. RT.
 404. Staessen JA, Richart T, Birkenhager WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension* 2007;49:389–400. RV.
 405. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besancon V, Bousser MG, Guillon P, MacMahon S, Mazoyer B, Neal B, Woodward M, Tzourio-Mazoyer N, Tzourio C. PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005;112:1644–1650. CT.
 406. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens* 2006;24:1907–1914. MA.
 407. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girend X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Lancet* 1998;352:1347–1351. RT.
 408. Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. SCOPE Study Group. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens* 2005;18:1052–1059. RT.
 409. Goldstein G, Materson BJ, Cushman WC, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA, Talmers FN, White TJ, Nunn S, Chapman RH. Treatment of hypertension in the elderly: II. Cognitive and behavioral function. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension* 1990;15:361–369. RT.
 410. McCorvey E Jr, Wright JT Jr, Culbert JP, McKenney JM, Proctor JD, Annett MP. Effect of hydrochlorothiazide, enalapril, and propranolol on quality of life and cognitive and motor function in hypertensive patients. *Clin Pharm* 1993;12:300–305. RT.
 411. Leonetti G, Salvetti A. Effects of cilazapril and nitrendipine on blood pressure, mood, sleep, and cognitive function in elderly hypertensive patients: an Italian multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24(Suppl 3):S73–S77. RT.
 412. Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ. The effects of antihypertensive treatment on cognitive function: results from the HOPE study. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:411–415. CT.
 413. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, Pasotti C, Poletti L, Rinaldi A, Preti P. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:863–868. RT.
 414. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996;312:801–805. CT.
 415. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026–2033. MA.
 416. De Zeeuw D, Lewis EJ, Remuzzi G, Brenner BM, Cooper ME. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet* 2006;367:899–900.
 417. Mann JF, Ritz E, Kunz R. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet* 2006;367:900.
 418. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002;20:2099–2110. RV.
 419. Karalliedde J, Viberti G. Evidence for renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension and diabetes. *J Hum Hypertens* 2006;20:239–253. RT.
 420. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension, antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5 Suppl 1):S1–290. GL.
 421. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2426–2439. CT.
 422. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B54–B64. RT.
 423. Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2006;19:1241–1248. RT.
 424. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, Lesti M, Perticucci E, Chakarski IN, Leonardis D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G. REIN-2 Study Group; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:939–946. RT.
 425. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, Esmatjes E, Gilbert RE, Hunsicker LG, de Faria JB, Mangili R, Moore J Jr, Reisin E, Ritz E, Scherthaner G, Spitalowitz S, Tindall H, Rodby RA, Lewis EJ. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3027–3037. CT.
 426. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS, AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244–252. MA.
 427. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS38. *BMJ* 1998;317:703–713. RT.
 428. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259. RT.
 429. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Br Med J* 2000;321:412–429. OS.
 430. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate risk of terminal renal failure in proteinuric non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997;349:1857–1863. RT.
 431. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, Yusuf S. HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003;42:936–942. RT.
 432. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi E, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–1951. RT.
 433. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G, Widimsky J, Sareli P, Taton J, Rull J, Erdogan G, De Leeuw PW, Ribeiro A, Sanchez R, Mechmeche R, Nolan J, Sirotiakova J, Hamani A, Scheen A, Hess B, Luger A, Thomas SM. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: Preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003;41:1063–1071. RT.
 434. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462. RT.
 435. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–878. RT.
 436. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006;70:536–542. RT.
 437. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, de Leeuw PW, Leonetti G, Nachev C, Rodicio JL, Tuomilehto J, Fagard R. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens* 2001;19:511–519. RT.

438. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber M, Henriquez M, Koyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:936–946. CT.
439. Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study 1. *Acta Diabetol* 2005;42(Suppl 1):S42–S49. RT.
440. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Snapinn SM, Wan Y, Lyle PA. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006;29:595–600. CT.
441. Viberti G, Wheeldon NM. MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672–678. RT.
442. Vogt L, Navis G, Koster J, Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D. on behalf of the Angiotensin II Receptor Antagonist Telmisartan Micardis in Isolated Systolic Hypertension (ARAMIS) Study Group. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2005;23:2055–2061. RT.
443. White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, Weber MA. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003;41:1021–1026. RT.
444. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapolla A, Fioretto P, Crepaldi G. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:259–266. RT.
445. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, Moyses V, Scheen A, Ionescu-Tirgoviste C, Saldanha MH, Halabe A, Williams B, Mion Junior D, Ruiz M, Hermansen K, Tuomilehto J, Finizola B, Gallois Y, Amouyel P, Ollivier JP, Asmar R. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004;22:1613–1622. RT.
446. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117–124. RT.
447. Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:597–601. RT.
448. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J* 2000;321:1440–1444. RT.
449. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, Helleberg K, Mogensen CE. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005;28:273–277. RT.
450. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006;48:8–20. MA.
451. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005;68:1190–1198. RT.
452. Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3038–3045. RT.
453. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J* 1991;121:1268–1273. OS.
454. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other riskfactors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434–444. CT.
455. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3–10. RV.
456. Norris K, Bougoinne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA, Randall O, Rostand S, Sherer S, Toto RD, Wright JT Jr, Wang X, Greene T, Appel LJ, Lewis J. AASK Study Group. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis* 2006;48:739–751. RT.
457. 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. RT.
458. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004;22:1453–1458. MA.
459. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;95:29–35. CT.
460. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–207. MA.
461. Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E; Studies of Left Ventricular Dysfunction. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:705–708. RT.
462. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbutter BH, Zinman B. HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001;286:1882–1885. RT.
463. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759–766. RT.
464. DREAM Trial Investigators; Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanus F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006;355:1551–1562. RT.
465. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, Pearson TA, Wylie-Rosett J. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation* 2002;105:132–137. RV.
466. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1130–1134. OS.
467. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *Br Med J* 2003;326:681. OS.
468. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L. Intervention Trial Research group. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care* 2003;26:848–854. CT.
469. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, Norgiolini S, Bracco C, Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004;43:963–969. OS.
470. Almgren T, Willemssen O, Samuelsson O, Himmelmann A, Rosengren A, Andersson OK. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from 20 years follow up. *J Hypertens* 2007; in press. OS.
471. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994;50:272–298. MA.
472. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am J Cardiol* 2005;96:39F–44F. RT.
473. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281–287. OS.

474. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Int Med* 2001;134:370–379. MA.
475. Parving HH, Hommel E, Jensen BR, Hansen HP. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001;60:228–234. OS.
476. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, Black HR, Grimm RH Jr, Messerli FH, Oparil S, Schork MA. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685–1697. RT.
477. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363:2049–2051. CT.
478. Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S, Kolloch RE, Benetos A, Mancia G, Coca A, Cooper-DeHoff RM, Handberg E, Gaxiola E, Sleight P, Conti CR, Hewkin AC, Tavazzi L. INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:547–551. OS.
479. Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensive versus subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens* 2003;21:1635–1640. OS.
480. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;24:1201–1208. OS.
481. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, Waeber B, Wedel H. HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003;21:797–804. CT.
482. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med Journal* 1999;318:1730–1737. MA.
483. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1529–1538. MA.
484. Segá R, Cesana G, Milesi C, Grassi G, Zanchetti A, Mancia G. Ambulatory and home blood pressure normality in the elderly: data from the PAMELA population. *Hypertension* 1997;30:1–6. OS.
485. Mancia G, Parati G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis. *J Hypertens* 2004;22:435–445. MA.
486. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144:884–893. OS.
487. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. INDANA Project Steering Committee. Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002;136:438–448. MA.
488. Samuelsson OG, Wilhelmsen LW, Pennert KM, Wedel H, Berglund GL. The J-shaped relationship between coronary heart disease and achieved blood pressure level in treated hypertension: further analyses of 12 years of follow-up of treated hypertensives in the Primary Prevention Trial in Gothenburg, Sweden. *J Hypertens* 1990;8:547–555. OS.
489. Cruickshank JM, Pennert K, Sorman AE, Thorp JM, Zacharias FM, Zacharias FJ. Low mortality from all causes, including myocardial infarction, in well-controlled hypertensives treated with a beta-blocker plus other antihypertensives. *J Hypertens* 1987;5:489–498. OS.
490. Staessen J, Bulpitt C, Clement D, De Leeuw P, Fagard R, Fletcher A, Forette F, Leonetti G, Nissinen A, O'Malley K. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Br Med J* 1989;298:1552–1556. CT.
491. Bonet S, Agusti A, Arnau JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, Laporte JR. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a metaanalysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000;160:621–627. MA.
492. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in anti-hypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002;20:1461–1464. RV.
493. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, Wagener G, Ruilope LM. INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431–436. RT.
494. Ambrosioni E. Pharmaco-economic challenges in disease management of hypertension. *J Hypertens* 2001;19(Suppl 3):S33–S40. RV.
495. Schulzer M, Mancini GB. 'Unqualified success' and 'unmitigated failure': number-needed-to-treat-related concepts for assessing treatment efficacy in the presence of treatment-induced adverse events. *Int J Epidemiol* 1996;25:704–712. RV.
496. Zanchetti A, Mancia G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. *J Hypertens* 1996;14:809–811. RV.
497. Zanchetti A, Hansson L, Menard J, Leonetti G, Rahn KH, Warnold I, Wedel H. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001;19:819–825. OS.
498. Zanchetti A. Costs of implementing recommendations on hypertension management given in recent guidelines. *J Hypertens* 2003;21:2207–2209. RV.
499. Moser M. Are lifestyle interventions in the management of hypertension effective? How long should you wait before starting specific medical therapy? An ongoing debate. *J Clin Hypertens* 2005;7:324–326. RV.
500. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook SW, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215–233. MA.
501. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002;288:2880–2883.
502. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10:495–499.
503. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A, Mancia G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994;90:248–253.
504. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, Somers VK. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998;98:528–534.
505. Seltzer CC. Effect of smoking on blood pressure. *Am Heart J* 1974;87:558–564.
506. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, Gattobigio R, Sacchi N, Porcellati C. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1995;13:1209–1215. OS.
507. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA* 1991;265:2226–2228. OS.
508. Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Blood Press Monit* 2000;5:271–274.
509. Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Predictors of 7-year changes in exercise blood pressure: effects of smoking physical fitness pulmonary function. *J Hypertens* 1997;15:245–249. OS.
510. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001;37:187–193. OS.
511. Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press* 1996;5:71–77. RV.
512. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1994;309:901–911. OS.
513. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985;313:1511–1514. OS.
514. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;326:1406–1416.
515. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000;160:939–944. MA.

516. Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, Tosteson AN, Goldman L. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. *Circulation* 1991;83:1194–1201. OS.
517. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994;343:139–142. MA.
518. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, Silagy C, van Spiegel PI, Astbury C, Hider A, Sweet R, Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multi-centre, randomised study. *Eur Heart J* 2003;24:946–955. RT.
519. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, Reeves KR. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006;166:1561–1568. RT.
520. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Br Med J* 1997;315:973–980. RV.
521. Stranges S, Bonner MR, Fucci F, Cummings KM, Freudenheim JL, Dorn JM, Muti P, Giovino GA, Hyland A, Trevisan M. Lifetime cumulative exposure to secondhand smoke and risk of myocardial infarction in never smokers: results from the Western New York health study, 1995–2001. *Arch Intern Med* 2006;166:1961–1967. OS.
522. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stamper MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br Med J* 1999;319:1523–1528. MA.
523. Fillmore KM, Kerr WC, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: Systematic error in prospective studies. *Addiction Research & Theory* 2006;14:101–132. RV.
524. Puddey IB, Beilin LJ, Rakić V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997;2:159–170. RV.
525. Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996;27:1033–1039. OS.
526. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987;1:647–651. RT.
527. Law MR. Epidemiologic evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997;10(Suppl 5):S42–S45. RV.
528. Joint WHO/FAO Expert report on diet, nutrition, the prevention of chronic disease. Executive Summary. www.who.int. RV
529. Cutler JA, Follman D, Alexander PS. Randomized controlled trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997;65(Suppl 2):S643–S651. MA.
530. Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998;279:1383–1391. MA.
531. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003;42:1093–1099. RV.
532. Robertson JJJ. Dietary salt and hypertension: a scientific issue or a matter of faith? *J Eval Clin Pract* 2003;9:1–22. RV.
533. Australian National Health Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Effects of replacing sodium intake in subjects on a low sodium diet a crossover study. *Clin Exp Hypertens* 1989;A11:1011–1024.
534. He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Importance of the renin system for determining blood pressure fall with acute salt restriction in hypertensive and normotensive whites. *Hypertension* 2001;38:321–325. OS.
535. Grassi G, Dell’Oro R, Seravalle G, Foglia G, Quarti Trevano F, Mancia G. Short- and long-term neuroadrenergic effects of moderate dietary sodium restriction in essential hypertension. *Circulation* 2002;106:1957–1961.
536. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Bolla G, Mancia G. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension. *Hypertension* 1997;29:802–807.
537. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006;47:296–308. GL.
538. Otten J, Pitzi Helliwig J, Meyers LD. The dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington, DC: National Academies Press; 2006. RV.
539. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3–10. RT.
540. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993;88:523–533. MA.
541. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002;20:1493–1499. MA.
542. Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with ‘fish oil’ reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993;153:1429–1438. MA.
543. He J, Whelton PK. Effect of dietary fiber and protein intake on blood pressure: a review of epidemiologic evidence. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:785–796. RV.
544. He J, Streiffner RH, Muntner P, Krousel-Wood MA, Whelton PK. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2004;22:73–80. RT.
545. Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 1999;12:84–92. MA.
546. Jee SH, Miller ER 3rd, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002;15:691–696. MA.
547. Viswanathan R, Chen R, Horowitz M, Chapman I. Blood pressure responses in healthy older people to 50 g carbohydrate drinks with differing glycaemic effects. *Br J Nutr* 2004;92:335–340. OS.
548. Pereira MA, Swain J, Goldfine AB, Rifai N, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA* 2004;292:2482–2490. OS.
549. Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *Br Med J* 1986;293:1468–1471. RT.
550. Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998;32:710–717. OS.
551. Daniels SR, Kimball TR, Khoury P, Witt S, Morrison JA. Correlates of the hemodynamic determinants of blood pressure. *Hypertension* 1996;28:37–41. OS.
552. Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991;1:347–362. OS.
553. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878–884. MA.
554. Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, Bernauer E, Cook NR, Hebert P, Mattfeldt-Beman M, Oberman A, Sugars C, Dalcin AT. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1993;153:849–858. CT.
555. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, Milas NC, Mattfeldt-Beman M, Belden L, Bragg C, Millstone M, Raczynski J, Brewer A, Singh B, Cohen J. Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001;134:1–11. RT.
556. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;128:81–88. OS.
557. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1997;157:657–667. RT.
558. Langford HG, Blaufox MD, Oberman A, Hawkins CM, Curb JD, Cutter GR, Wassertheil-Smoller S, Pressel S, Babcock C, Abernethy JD. Dietary therapy slows the return of hypertension after stopping prolonged medication. *JAMA* 1985;253:657–664. RT.
559. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR, Johnson KC, Folmar S, Cutler JA. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998;279:839–846. RT.
560. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1993;328:533–537. OS.

561. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005;46:667–675. OS.
562. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S484–S492. OS.
563. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005;23:251–259. MA.
564. Jennings GL. Exercise, blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens* 1997;15:567–569. RV.
565. Stringer WW, Wasserman K. Statement on exercise: American College of Chest Physicians/American Thoracic Society-exercise for fun or profit? *Chest* 2005;127:1072–1073. GL.
566. Fagard RH, Bjornstad HH, Borjesson M, Carre F, Deligiannis A, Vanhees L. European Society of Cardiology. ESC Study Group of Sports Cardiology recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:326–331. GL.
567. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281:1927–1936. MA.
568. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001;37:250–254. RV.
569. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman JM, Snapinn S. For the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002;20:1879–1886. RT.
570. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, Coca A, Ekman S, Girel X, Jamerson K, Laroche P, MacDonald TM, Schmieder RE, Schork MA, Stolt P, Viskoper R, Widimsky J, Zanchetti A. VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24:1405–1412. RT.
571. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme W, Scherhaug A. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure Data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007, in press. RT.
572. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006;24:1397–1403. RT.
573. Cushman WC, Reda DJ, Perry HM, Williams D, Abdellatif M, Materson BJ. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the United States. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med* 2000;160:825–831. CT.
574. Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive drugs. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M editors, *Manual of Hypertension*. London: Churchill Livingstone; 2002. pp. 401–410. RV.
575. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007;25:747–750. RV.
576. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967–1975. RT.
577. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int* 2006;69:1503–1506. RV.
578. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matrisciano-Dimichino L, Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007;25:217–226. RT.
579. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, Stanton A. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007;49:276–284. RT.
580. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111:1012–1018. RT.
581. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, Fiebeler A, Dechend R, Gratz P, Meiners S, Feldman DL, Webb RL, Garredts IM, Jan Danser AH, Luft FC, Muller DN. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005;46:569–576.
582. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991;324:1098–1104. OS.
583. Ruilope LM, Agabiti-Rosei E, Bakris GL, Mancia G, Poulter NR, Taddei S, Unger T, Volpe M, Waeber B, Zannad F. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005;14:196–209. RV.
584. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:973–985. RV.
585. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancia G. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1685–1691.
586. Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens* 2000;18:1691–1699. OS.
587. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br Med J* 2003;326:1427. MA.
588. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Am J Hypertens* 1995;8:189–192. RT.
589. Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:241–247. RV.
590. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimization of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999;353:2008–2013. OS.
591. Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J, Man in 't Veld AJ, van der Does E, Hofman A. Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1995;123:481–487. OS.
592. Helderman JH, Elahi D, Andersen DK, Raizes GS, Tobin JD, Shocken D, Andres R. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983;32:106–111. OS.
593. Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N Engl J Med* 1965;273:1135–1143. RV.
594. Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE, inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002;20:125–130. RT.
595. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–771. RT.
596. Giannattasio C, Achilli F, Failla M, Capra A, Vincenzi A, Valagussa F, Mancia G. Radial, carotid, aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type 1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1275–1282. OS.
597. Bangalore S, Kamalakkannan G, Panjath G, Messerli FH. Fixed-dose combination improves medication compliance: a meta-analysis. *J Clin Hypertens* 2006;8(Suppl A):A72 (abstract). MA.
598. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, Dahlöf B, Lefkowitz M, Manfreda S, Pitt B, Velazquez EJ, Weber MA. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:793–801. RT.
599. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Coope J. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999;353:793–796. MA.
600. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, Nunes M, Peters R, Staessen JA, Thijs L. Hypertension in

- the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;21:2409–2417. RT.
601. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998;279:1903–1907. MA.
 602. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Snapinn S, Wedel H. LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288:1491–1498. CT.
 603. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Skoog I, Trenkwalder P, Zanchetti A. Study on Cognition, Prognosis in the Elderly study group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1175–1180. CT.
 604. Lakatta EG. Deficient neuroendocrine regulation of the cardiovascular system with advancing age in healthy humans. *Circulation* 1993;87:631–636. RV.
 605. Fagard RH, Van den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of WHO-ISH risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens* 2002;20:1297–1302. OS.
 606. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159:2004–2009. OS.
 607. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic Hypertension. *Arch Intern Med* 2007, in press. OS.
 608. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982;285:685–688. OS.
 609. Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol* 2005;42(Suppl 1):S17–S25. RV.
 610. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696. RT.
 611. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J. HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002;324:699–701. RT.
 612. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Papademetriou V, Skoog I, Zanchetti A. The Study on Cognition, Prognosis in the Elderly (SCOPE). The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - major cardiovascular events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005;14:31–37. CT.
 613. Bathl P, Chalmersl J, Powersl W, Beilnl L, Davisl S, Lenfantl C, Mancial G, Neall B, Whitworthl J, Zanchettl A. International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003;21:665–672. GL.
 614. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhaupl K, Diener HC, Dominiak P. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003;34:1699–1703. RT.
 615. COSSACS Trial Group. COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005;23:455–458. RT.
 616. Potter J, Robinson T, Ford G, James M, Jenkins D, Mistri A, Bulpitt C, Drummond A, Jagger C, Knight J, Markus H, Beevers G, Dewey M, Lees K, Moore A, Paul S. The CHHIPS Trial Group. CHHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) Pilot Trial: rationale and design. *J Hypertens* 2005;23:649–655. RT.
 617. van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, Pajak A, Sans S, de Ridder M, Dufouil C, Fuhrer R, Giampaoli S, Launer LJ, Hofman A. CASCADE Consortium. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension* 2004;44:625–630. OS.
 618. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34:1126–1129. OS.
 619. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215–1222. OS.
 620. Sierra C, de La Sierra A, Mercader J, Gomez-Angelats E, Urbano-Marquez A, Coca A. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2002;20:519–524. OS.
 621. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:487–499. RV.
 622. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13(Suppl 1):S3–S10. RV.
 623. Yap YG, Duong T, Bland JM, Malik M, Torp-Pederson C, Kober L, Connolly SJ, Gallagher MM, Camm AJ. Prognostic value of blood pressure measured during hospitalization after acute myocardial infarction: an insight from survival trials. *J Hypertens* 2007;25:307–313. OS.
 624. Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:951–958. OS.
 625. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141:693–704. MA.
 626. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. CHARM Investigators Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–781.
 627. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N–9N. OS.
 628. Hankey GJ. Preventable stroke and stroke prevention. *J Thromb Haemost* 2005;3:1638–1645. RV.
 629. Lip GY, Frison L, Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007;28:752–759. OS.
 630. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832–1839. MA.
 631. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1955;1:33–42.
 632. Redon J, Rovira E, Miralles A, Julve R, Pascual JM. Factors related to the occurrence of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2002;39:794–798. OS.
 633. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part I: Estimates of blood pressure levels. *J Hypertens* 2006;24:413–422. OS.
 634. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308–315. OS.
 635. Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1987;59:91G–94G. RV.
 636. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M, Laragh JH, Plat F, Battagay E, Calvo-Vargas C, Cieslinski A, Degaute JP, Holwerda NJ, Kobalava J, Pedersen OL, Rudyatmoko FP, Siamopoulos KC, Storsset O. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24:2163–2168. CT.
 637. Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens* 1997;15:1063–1068. OS.
 638. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JAE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, Colditz GA, Stampfer MJ. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996;94:483–489. OS.
 639. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Malignant hypertension in young women is related to previous hypertension in pregnancy, not oral contraception. *Quart J Med* 1997;90:571–575. OS.
 640. Woods JW. Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension* 1998;11:III1–III5. RV.

641. Kawano H, Motoyama T, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Fujii H, Ogawa H, Yasue H. Gender difference in improvement of endothelium-dependent vasodilation after estrogen supplementation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:914–919. OS.
642. Skinner SL, Lumbers ER, Symonds EM. Alteration by oral contraceptives of normal menstrual changes in plasma renin activity, concentration and substrate. *Clin Sci* 1969;36:67–76. OS.
643. Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, Stella ML, Del Bo A, Colombo M, Mancina G. Fluctuations of radial artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1925–1929.
644. Ribstein J, Halimi J-M, Guilhem du Cailar, Mimran A. Renal characteristics and effect of angiotensin suppression in oral contraceptive users. *Hypertension* 1999;33:90–95.
645. Inman WHW, Vessey MP. Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. *BMJ* 1968;2:193–199. OS.
646. Vessey MP, Doll R. Investigation of the relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *BMJ* 1968;2:199–205. OS.
647. Masi AT, Dudgeon M. Cerebrovascular disease associated with the use of oral contraceptives: a review of the English-language literature. *Ann Intern Med* 1970;72:111–121. RV.
648. Han W-S, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives. A critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004;164:741–747. MA.
649. Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception* 2006;73:179–188. MA.
650. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004;164:1965–1976. OS.
651. Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review. *Contraception* 2004;69:89–97. RV.
652. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena GM, Pirrelli A, Sega R. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005;23:2269–2276. OS.
653. Shelley JM, Green A, Smith AM, Dudley E, Dennerstein L, Hopper J, Burger H. Relationship of sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. *Ann Epidemiol* 1998;8:39–45. OS.
654. Grobbee DE, Van Hemert AM, Vanderbroucke JP, Hofman A, Valkenburg HA. Importance of body weight in determining risk and level of blood pressure in postmenopausal women. *J Hypertens* 1988;6 (Suppl):S614–S616. OS.
655. Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997;11:507–514. OS.
656. Casiglia E, d'Este D, Ginocchio G, Colanelli G, Onesto C, Tramontin P, Ambrosio GB, Pessina AC. Lack of influence of menopause on blood pressure and cardiovascular risk profile: a 16 year longitudinal study concerning a cohort of 568 women. *J Hypertens* 1996;14:729–736. OS.
657. Lindqvist O, Bengtsson C. Serum lipids arterial blood pressure body weight in relation to the menopause: results from a population study of women in Goteborg Sweden. *Scand J Clin Invest* 1980;40:629–636. OS.
658. Torng PL, Su TC, Sung FG, Chien KL, Huang SC, Chon SN, Lee YT. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure and body weight: the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis* 2002;161:409–415. OS.
659. The Writing Group for the PEPi Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPi) Trial. *JAMA* 1995;273:199–208. RT.
660. Grodstein F, Manson JE, Sampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses health study, a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001;135:1–8. OS.
661. Falkenborn M, Persson I, Terent A, Adami HO, Lithell H, Bergstrom R. Hormone replacement therapy and the risk of stroke, follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch Intern Med* 1993;153:1201–1209. OS.
662. Finucane FF, Madans JH, Bush TL, Wolf PH, Kleinman JC. Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users, results from a national cohort. *Arch Intern Med* 1993;153:73–79. OS.
663. Scuteri A, Bos AJG, Brant LJ, Talbot L, Lakatta EG, Fleg JL. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2001;135:229–238. OS.
664. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) research group. *JAMA* 1998;280:605–613. RT.
665. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kopperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Writing Group of Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–333. RT.
666. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA. the Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2005. Issue 3. Art No CD004143. DOI 10.1002/1465868. CD004143.pub2. MA.
667. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenck-Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:994–1005. GL.
668. Consensus Report: National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1689–1712. GL.
669. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, Choudhary G, Sibai BM. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥ 15 mm Hg to a level > 90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:787–792. GL.
670. Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, Imai Y, Parati G, Shimada K, Stergiou G, Redon J, Verdecchia P. Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit* 2001;6:355–370. GL.
671. Churchill D, Perry IJ, Beevers DG. Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet* 1997;349:7–10. OS.
672. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M, Taylor DJ. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:521–526. OS.
673. Perry IJ, Stewart BA, Brockwell J, Khan M, Davies P, Beevers DG, Luesley DM. Recording diastolic blood pressure in pregnancy. *Br Med J* 1990;301:1198.
674. Shennan A, Gupta M, Halligan A, Taylor DJ, de Swiet M. Lack of reproducibility in pregnancy of Korotkoff phase IV as measured by mercury sphygmomanometry. *Lancet* 1996;347:139–142. OS.
675. Higgins JR, de Swiet M. Blood pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001;357:131–135.
676. Task Force Members, Oakley C, Child A, Lung B, Persbitero P, Tornos, Klein W, Garcia MAA, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Dargie H, Deckers J, Flather M, Hradec J, Mazzotta G, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A, Trappe H-J, Dean V, Pourmeyerol-Jumeau D. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;24:761–781. GL.
677. Moutquin J-M, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997;157:907–919. GL.
678. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 2000. MA.
679. Olsen S, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:382–395. RT.
680. Knight M, Duley L, Henderson-Smith DJ, King JF. Antiplatelet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford, Update Software, 2000. MA.
681. Gilbert JS, Cox LA, Mitchell G, Nijland MJ. Nutrient-restricted fetus and the cardio-renal connection in hypertensive offspring. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4:227–237. RV.
682. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Vilnar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:960–967. RT.
683. Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:718–722. RT.

684. De Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet* 2000;355:81–82. RV.
685. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:87–92. MA.
686. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Management of hypertension in pregnancy. *Br Med J* 1999;318:1332–1336. GL.
687. Coppage KH, Sibai BM. Treatment of hypertensive complications in pregnancy. *Current Pharm Design* 2005;11:749–757. RV.
688. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertension* 1999;12:541–547. OS.
689. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877–1890. RT.
690. Paradisi G, Biaggi A, Savone R, Ianniello F, Tomei C, Caforio L, Caruso A. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1233–1238. OS.
691. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *Br Med J* 2003;326:845–851. OS.
692. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709–2716. OS.
693. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M. 4S Group the AFCAPS/TextCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TextCAPS). *Am J Cardiol* 2004;93:136–141. OS.
694. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005;112:666–673. OS.
695. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;26:861–867. OS.
696. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, Folsom AR, Chambless LE. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005;28:2013–2018. OS.
697. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongioli R, Mezzatesta G, Andronico G, Cerasola G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005;257:503–513. OS.
698. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi D, Parodi A, Falqui V, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J Intern Med* 2005;257:454–460. OS.
699. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Leonetti G, Magrini F, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004;22:1991–1998. OS.
700. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savaresi G, Pucci G, Franklin SS, Mannarino E. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005;45:1978–1982. OS.
701. de Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Arnett DK, Devereux RB. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens* 2002;20:323–331. OS.
702. Schillaci G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Gemelli F, Siepi D, Vaudo G, Mannarino E. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension* 2006;47:881–886. OS.
703. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Catini E, Sala C, Sampieri L, Magrini F, Zanchetti A. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J Hypertens* 2005;23:875–882. OS.
704. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A, Kamitani A. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2005;44:1232–1238. OS.
705. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005;23:1589–1595. OS.
706. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805–1812. RV.
707. Nesto R. C-reactive protein its role in inflammation Type 2 diabetes cardiovascular disease the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004;21:810–817. RV.
708. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, Reid J, Van Zwieten PA. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; in press. RV.
709. Clinical guidelines on the identification evaluation treatment of overweight obesity in adults—the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;2(Suppl 6):51S–209S. GL.
710. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg LJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102:2284–2299. GL.
711. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK. American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise Rehabilitation Prevention; American Heart Association Council on Nutrition Physical Activity Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity)). *Circulation* 2003;107:3109–3116. GL.
712. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403. RT.
713. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–1350. RT.
714. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S. Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611–619. RT.
715. Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev* 2001;2:275–280. RV.
716. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998;11:1258–1265. RV.
717. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13. RT.
718. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:821–826. MA.
719. Rocchini AP. Obesity hypertension salt sensitivity insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;10:287–294. RV.
720. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakhri K, Bacher P, Sowers J. STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29:2592–2597.
721. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics potassium the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006;48:219–224. MA.
722. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, De Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005061. RV.

723. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004;22:2253–2261. RV.
724. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004;109:2054–2057.
725. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld N, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zimman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096–1105. RT.
726. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Morkan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglit Azone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289. RT.
727. Sarafidis PA, Nilsson PM. The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels - a systematic review. *Blood Press* 2006;15:135–150. RV.
728. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389–1397. RT.
729. Despres JP, Golay A, Sjöström L. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121–2134. RT.
730. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761–775. RT.
731. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF. RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1160–1172. RT.
732. ClinicalTrials.gov.CRESCENDO: comprehensive rimonabant evaluation study of cardiovascular endpoints outcomes. December 2005: <http://clinicaltrials.gov/>. RT.
733. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, Kastelein JJ, LaRosa JC, Schachner H, Shepherd J, Waters DD. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006;368:919–928. RT.
734. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 2005;82 (1 Suppl):222S–225S. RV.
735. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extra-cardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2063–2070. OS.
736. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271–2277. OS.
737. Parati G, Ongaro G, Bonsignore MR, Glavina F, Di Rienzo M, Mancia G. Sleep apnoea and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:201–214. RV.
738. Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2005;7:435–440. RV.
739. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006;24:205–208. RV.
740. Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007;9 (Suppl 1):19–24. RV.
741. Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, Chun TY, Wagner MA, Zhao Q, Pratt JH. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005;46:481–487. RT.
742. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007;25:891–894. OS.
743. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004;22:2217–2226. OS.
744. de Leeuw PW, Kroon AA, Scheffers I, Tordoir J, Schmidli, Mohaupt M, Allemann Y, Jordan J, Engeli S, Liebeskind U, Luft FC, Eckert S, Hansky B, Kieval R, Cody R, Rossing M, Irwin E, Peters T. Baroreflex hypertension therapy with a chronically implanted system: preliminary efficacy and safety results from the rheos debut-ht study in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2006;24(Suppl 4):S300. (abstract).
745. Isles CG. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy. In: Swales JD editor. *Textbook of Hypertension*. London: Blackwell Scientific Publications; 1994. pp.1233–1248. RV.
746. Davis BA, Crook JE, Vestal RE, Oates JA. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 1979;301:1273–1276. OS.
747. Lip GY, Beevers M, Beevers G. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years' experience in a multiracial population in England. *J Hypertens* 1994;12:1297–1305. OS.
748. Giese J. Acute hypertensive vascular disease, 2: Studies on vascular reaction patterns and permeability changes by means of vital microscopy and colloidal tracer technique. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1964;62:497–515. OS.
749. Kincaid-Smith P, McMichael J, Murphy EA. The clinical cause and pathology of hypertension with papilloedema. *Quart J Med* 1958;27:117–154. OS.
750. Isles CG, Liu KG, Boulton-Jones M, Cameron H, Lever AF, Murray G, Robertson JWK. Factors influencing mortality in malignant hypertension. *J Hypertens* 1985;3(Suppl 3):405–407. OS.
751. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens* 1995;13:915–924. OS.
752. Gotto AM Jr. Review of primary and secondary prevention trials with lovastatin, pravastatin, and simvastatin. *Am J Cardiol* 2005;96:34F–38F. RV.
753. Clearfield M. Statins and the primary prevention of cardiovascular events. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8:390–396. RV.
754. Thavandiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:2307–2313. MA.
755. Gorelick PB, Schneck M, Berglund LF, Feinberg W, Goldstone J. Status of lipids as a risk factor for stroke. *Neuroepidemiology* 1997;16:107–115. RV.
756. Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22. RT.
757. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630. RT.
758. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleisen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–559. RT.
759. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998–3007. RT.
760. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, Mclnnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. ASCOT investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT:LLA). *Lancet* 2003;361:1149–1158. RT.
761. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Immordino V, Ambrosioni E. Use of lipid-lowering drugs and blood pressure control in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens* 2002;4:277–285. RV.
762. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism pharmacokinetics drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:467–494. RV.

763. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86. MA.
764. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:2301–2307. CT.
765. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331–337. RT.
766. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–1304. RT.
767. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161–172. MA.
768. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419. RV.
769. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001;85:265–271. MA.
770. Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, Rahn KH, Rulope L, Warnold I, Wedel H. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2002;20:1015–1022. RT.
771. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229–234. OS.
772. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes other risk factors 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434–444. OS.
773. Knowler WC, Sartor G, Melander A, Schersten B. Glucose tolerance and mortality, including a substudy of tolbutamide treatment. *Diabetologia* 1997;40:680–686. OS.
774. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000;342:905–912. OS.
775. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853. RT.
776. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486–494. RT.
777. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–393. RT.
778. The Diabetes Control, Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986. RT.
779. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Diabetes Control Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653. CT.
780. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998;21:360–367. OS.
781. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1999;16:716–730. GL.
782. ADVANCE trial study group Rationale, design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering, intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation*. *J Hypertens* 2001;19(Suppl):S21–S28. RT.
783. Campos C, Segura J, Rodicio JL. Investigations in secondary hypertension: renal disease. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL, editors. *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001. pp. 119–126. RV.
784. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria albuminuria risk assessment detection elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1004–1010. GL.
785. Koler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia – a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991;40:115–120. OS.
786. Elliott WJ. Secondary hypertension: renovascular hypertension. In: Blackh & Elliott WG (eds). *Hypertension: a Companion to Braunwald's Heart Disease*. Saunders Elsevier; 2007, pp. 93–105. RV.
787. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431–442. RV.
788. Krumme W, Blum U, Schwertfeger E, Flügel P, Hollstin F, Schollmeyer P, Rump LC. Diagnosis of renovascular disease by intra-extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996;50:1288–1292. OS.
789. Vasbinder BGC, Nelemans PJ, Kessels AGH, Kroon AA, De Leeuw PW, van Engelsehoven JMA. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;135:401–411. MA.
790. Bruce GH. Intervention for renal artery stenosis: endovascular and surgical roles. *J Hypertens* 2005;23(Suppl 3):S23–S29. RV.
791. Aurell M, Jensen G. Treatment of renovascular hypertension. *Nephron* 1997;75:373–383. RV.
792. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension* 1998;31:823–829. RT.
793. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, Loose H, Main J, Padfield P, Russell IT, Walker B, Watson M, Wilkinson R. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998;12:329–335. OS.
794. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derckx FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in 'tVeld AJ, Schalekamp MA. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1007–1014. OS.
795. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003;114:44–50. MA.
796. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation diagnosis treatment. *J Hypertens* 2006;24:2331–2339. RV.
797. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:553–558. OS.
798. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology diagnosis treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Rev* 1994;15:356–368. RV.
799. Goldstein DS, Eisenhofer G, Flynn JA, Wand G, Pacak K. Diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2004;43:907–910. RV.
800. Sjöberg RJ, Simic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med* 1992;152:1193–1197. RV.
801. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:479–491. RV.
802. Gimm O, Koch CA, Januszewicz A, Opocher G, Neumann HP. The genetic basis of pheochromocytoma. *Front Horm Res* 2004;31:45–60. RV.
803. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F. PAPA Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2293–2300. OS.
804. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM. High rate of detection of primary

- aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003;21:2149–2157. OS.
805. Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, Fouad FM, Textor SC, Gifford RW, Vidt DG. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med* 1983;74:641–651. RV.
806. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998;339:1828–1834. RV.
807. Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens* 2004;22:863–869. RV.
808. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;21:315–318. OS.
809. Lins PE, Adamson U. Plasma aldosterone-plasma renin activity ratio. A simple test to identify patients with primary aldosteronism. *Acta Endocrinol* 1986;113:564–569. OS.
810. Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis treatment. *J Clin Hypertens* 2006;8:887–893. RV.
811. Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, Linehan WM, Doppman JL, Gill JR Jr. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4526–4533. OS.
812. Bravo EL. Secondary Hypertension: Mineralocorticoid excess states. In: Black HR, Elliott WJ. editors *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 106–118. RV.
813. Krum H, Gilbert RE. Novel therapies blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in the management of hypertension and related disorders. *J Hypertens* 2007;25:25–35. RV.
814. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006;367:1605–1617. RV.
815. Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3746–3753. RV.
816. Strollo PJ Jr, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996;334:99–104. RV.
817. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J* 2000;320:479–482. OS.
818. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1875–1882. OS.
819. Parati G, Bilo G, Lombardi C, Mancia G. Secondary hypertension: Sleep Apnea. In: Black HR, Elliott WJ. editors *Hypertension: A companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 134–143. RV.
820. Australian National Health Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Fall in blood pressure with modest reduction in dietary salt intake in mild hypertension. *Lancet* 1989;i:399–402. RT.
821. Port K, Palm K, Viigimaa M. Daily usage and efficiency of remote home monitoring in hypertensive patients over a one-year period. *J Telemed Telecare* 2005;11(Suppl 1):34–36. OS.
822. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004;22:11–19. RV.
823. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, Brown C, Roccella EJ. Trends in the prevalence awareness treatment control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys 1960 to 1991. *Hypertension* 1995;26:60–69. OS.
824. Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens* 2003;21:1199–1205. OS.
825. Mancia G, Ambrosioni E, Agabiti-Rosei E, Leonetti G, Trimarco B, Volpe M. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the ForLife study. *J Hypertens* 2005;23:1575–1581. OS.