

Odporúčania Európskej hypertenziologickej spoločnosti a Európskej kardiologickej spoločnosti pre rok 2003 v manažmente artériovej hypertenzie*

Výbor pre odporúčania**

Journal of Hypertension 2003, 21: 1011 – 1053

V dodatku sú uvedené Prehlásenia o konflikte záujmov

Korešpondencia a žiadosti o zaslanie reprintsu: Alberto Zanchetti,
Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione,
Via F. Sforza, 35, 20122 Milano, Italy
tel.: +39 0250320484; fax: +39 0255187506; e-mail: alberto.zanchetti@unimi.it

Prijaté 4. apríla 2003
Schválené 4. apríla 2003

Úvod a účel

Pri príprave týchto odporúčaní si Výbor pre odporúčania, zriadený Európskou hypertenziologickou spoločnosťou (ESH) a Európskou kardiologickou spoločnosťou (ESC), kládol za cieľ poskytnúť všetkým, ktorí sú akokoľvek zainteresovaní na manažmente artériovej hypertenzie, čo najprístupnejšie a najvyváženejšie informácie. Výbor si uvedomuje, že je ľahšie pripraviť všeobecné odporúčania pre chorobnú jednotku (diagnózu) ako sa zaoberať konkrétnymi pacientmi s touto diagnózou, kde sa vyžaduje individuálne rozhodovanie. Preto mal výbor, vzhľadom na túto skutočnosť, snahu vyhnúť sa formulovaniu striktných pravidiel, ktoré by mohli limitovať posúdenie postupu u každého pacienta osobitne, t. j. s prihliadnutím na jeho osobné, zdravotné a kultúrne charakteristiky.

Európska hypertenziologická spoločnosť v spolupráci s Európskou kardiologickou spoločnosťou doteraz nezostavovali špecifické odporúčania pre hypertenziu, ale rozhodli sa prijať odporúčania, ktoré pripravil Koordinačný výbor Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) a Medzinárodnej hypertenziologickej spoločnosti (ISH) (1, 2) a začleniť ich, po istých úpravách, do spoločných Európskych odporúčaných postupov v prevencii ischemickej choroby srdca (3, 4).

Od roku 1999 sa nazhromaždili nové dôkazy zásadne ovplyvňujúce niektoré sporné body, ktoré zostali v odporúčaní WHO/ISH z roku 1999 nedoriešené, čo si vynútilo ich terajšiu aktualizáciu. Odporúčania WHO/ISH sú pritom zostavené pre všeobecnú populáciu z krajín, ktoré sa vzájomne značne líšia rozsahom a dostupnosťou zdravotníckej starostlivosti a vlastných zdrojov. Európu tvorí oveľa homogénnejšia komunita, v ktorej sa jednotlivé populácie tešia vyššej priemernej dĺžke života, ale zároveň je tu vyššia incidencia chronických kardiovaskulárnych chorôb, často napriek dobre rozvinutým systémom zdravotníctva, ktoré venujú vysoký podiel prostriedkov na preventívnu starostlivosť. Pri príprave týchto odporúčaní Európska hypertenziologická spoločnosť a Európska kardiologická spoločnosť reagovali na návrh

WHO/ISH, aby odporúčané postupy manažmentu pacientov v konkrétnych oblastiach zostavovali ich regionálni špecialisti (2). V konečnom dôsledku však aj takéto odporúčania napokon musí schváliť Medzinárodná hypertenziologická spoločnosť.

Predkladané odporúčania boli pripravené na základe najkvalitnejšieho podložených dôkazov pre všetky rozhodujúce odporúčania, vychádzajúc z princípu, že odporúčania by mali mať skôr edukačný charakter než byť iba zoznamom pokynov. Členovia výboru zastávajú názor, že hoci najpresvedčivejšie dôkazy ohľadne niektorých aspektov terapie poskytujú rozsiahle randomizované kontrolované štúdie a metaanalýzy, vedecký dôkaz preda len formujú viaceré zdroje, pričom tam, kde je to nevyhnutné, sa využívajú všetky zdroje. Výbor sa z tohto dôvodu vyhýba rigidnej klasifikácii svojich odporúčaní, ktoré závisia od spoľahlivosti predložených dôkazov. Kvôli čitateľom, preferujúcim kritickejšie posudzovanie dôkazov, tieto odporúčania spre-vádzajú príslušné odkazy na literatúru, pričom články, ktoré vychádzajú z veľkých randomizovaných štúdií, metaanalýz alebo veľkých observačných štúdií, sú zreteľne označené. Pre praktizujúcich klinikov, ktorí si želajú dostať zostručnenú radu, sú tieto odporúčania navyše doplnené krátkym súhrnom „Praktických odporúčaní“.

Členovia Výboru pre odporúčania, zostaveného spoločnosťami ESH a ESC, sa podieľali na príprave tohto dokumentu nezávisle, pričom vychádzali zo svojich akademických a klinických skúseností a z objektívneho a kritického skúmania všetkej dostupnej literatúry. Väčšina z nich spolupracovala, alebo stále spolupracuje s výrobou, so štátnymi alebo súkromnými poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti (výskumné úlohy, prednášky, konzultácie), ale všetci vyjadrujú presvedčenie, že uvedené aktivity neovplyvnili ich posudok. Najpresvedčivejšia záruka ich nezávislosti spočíva v kvalite ich minulej a súčasnej vedeckej práce. Kvôli transparentnosti sú ich vzťahy k výrobe, k štátnym aj súkromným poskytovateľom zdravotnej starostlivosti zaznamenané v Dodatku na konci tohto dokumentu. Náklady súvisiace s Výborom

* Schválené Medzinárodnou hypertenziologickou spoločnosťou

** V dodatku je uvedený zoznam členov Výboru pre odporúčania a Výboru zostavovateľov

Panel 1 Vyjadrenie stanoviska

Účel odporúčaní:

- Odporúčania pripravil Výbor špecialistov, vymenovaný Európskou hypertenziologickou spoločnosťou a Európskou kardiologickou spoločnosťou, a schválila ich Medzinárodná hypertenziologická spoločnosť
- Odporúčania boli pripravené na základe najkvalitnejšie podložených dôkazov ku všetkým okruhom problematiky, ktoré si formuláciu odporúčaní zaslúžili, a so zreteľom, aby mali viac edukačný ako normatívny charakter
- Napriek skutočnosti, že randomizované kontrolované štúdie a ich metaanalýzy poskytujú najpresvedčivejšie dôkazy o určitých aspektoch terapie, vedecké dôkazy sú podložené údajmi z mnohých zdrojov, pričom tam, kde je to nevyhnutné, využili sa všetky zdroje

zostavovateľov a prípravou odporúčaní hradila výhradne Európska hypertenziologická spoločnosť.

Definícia a klasifikácia hypertenzie

Systolický, diastolický a pulzový tlak ako prediktory

Už tradične sa z pohľadu prediktora mozgovo- a srdcovocievnych chorôb kladie väčší dôraz na diastolický než systolický tlak krvi. To sa odrážalo v koncepcii významných randomizovaných kontrolovaných štúdií manažmentu hypertenzie, ktoré takmer pravidelne, až do 90. rokov minulého storočia (5), používali ako vstupné kritérium prahové hodnoty práve diastolického tlaku krvi. Jedinci s izolovanou systolickou hypertenziou boli z takýchto štúdií (v súlade s ich zadaním) vylúčení. Pri tom všetkom rozsiahle súbory sledovaných údajov do 90. rokov (6), ako aj neskôr až doposiaľ, (7) potvrdili, že rovnako systolický aj diastolický tlak krvi predstavujú trvalý a odstupňovaný nezávislý vzťah k riziku mozgocievnych aj koronárnych príhod.

Vzťah medzi systolickým tlakom krvi a relatívnym rizikom cievnych mozgových príhod (CMP) má v európskom kontexte v porovnaní s koronárnymi príhodami prudší priebeh, čo je odrazom užšieho etiologického prepojenia s CMP. Prípočítateľné riziko – t. j. nadmiera úmrtí v dôsledku zvýšeného tlaku krvi – je však väčšie pri koronárných príhodách ako v prípade CMP, čo odráža vyššiu incidenciu srdcových chorôb v prevažnej časti Európy. Napriek tomu relatívna incidencia CMP v našej starnúcej populácii narastá, čo dokazujú aj randomizované kontrolované štúdie z posledného obdobia (8).

Zdanlivo jednoduchý priamy vzťah medzi nastajúcim systolickým a diastolickým tlakom krvi a kardiovaskulárnym rizikom komplikuje skutočnosť, že v európskych populáciách (ale aj v populáciách mimo Európy) systolický tlak krvi stúpa v priebehu celého obdobia dospelosti, zatiaľ čo diastolický tlak krvi dosahuje u mužov najvyššie hodnoty vo veku okolo 60 rokov a u žien vo veku okolo 70 rokov, a potom postupne klesá (9). Tieto fenomény vysvetľujú následky niektorých patologických procesov, ktoré podmieňujú „hypertenziu“ a kardiovaskulárne choroby (10).

Vďaka týmto pozorovaniam je ľahšie objasniť, aspoň v skupinách starších osôb, prečo je veľká amplitúda pulzového tlaku (rozdiel medzi systolickým a diastolickým tlakom) podľa zistení niektorých observačných štúdií lepším prediktorom nepriaznivej kardiovaskulárnej prognózy než samotný systolický alebo diastolický tlak krvi. Tieto pozorovania tiež pomáhajú identifikovať pacientov so systolickou hypertenziou, ktorým hrozí obzvlášť vysoké riziko. Podľa spomenutých štúdií (11 – 14) je diastolický tlak krvi pre danú hodnotu systolického tlaku krvi v obrátenom pomere ku kardiovaskulárnemu riziku. V najrozsiahlejšej metaanalýze údajov od takmer 1 milióna pacientov zo 61 štúdií (z ktorých bolo 70 % v Európe) (7) však systolický a diastolický tlak krvi predstavovali nezávislé prediktory cerebrovaskulárnej a koronárnej mortality, a to vo vyššej miere než pulzový tlak. Dokonca aj v tejto metaanalýze sa podiel pulzového tlaku na kardiovaskulárnom riziku zväčšoval s vekom po 55. roku života.

Keďže údaje z randomizovaných kontrolovaných štúdií, ktoré máme k dispozícii, svedčia v prospech kontroly izolovanej systolickej (15, 16) a diastolickej hypertenzie (5), mali by sme sa v každodennej praxi pri dosahovaní terapeutických prahov naďalej riadiť tak systolickým, ako aj diastolickým tlakom krvi. Pri klasifikácii a stanovení rizika (**tabuľka 1 a 2**) napriek predstave, že stačí zmerať systolický tlak krvi, používanie tak systolických, ako aj diastolických hodnôt naďalej predstavuje jednoduchý a pragmatický prístup v kategorizácii kontrolovaných hladín tlaku krvi, a tým aj celkového rizika.

Klasifikácia hypertenzie

Kontinuálny vzťah medzi hladinou tlaku krvi a kardiovaskulárnym rizikom znamená, že každá numerická definícia a klasifikácia hypertenzie je arbitrárna. Aj definícia, ktorú ponúkol Rose (17) už viac ako pred 30 rokmi („Hypertenziu by sme mali definovať z pohľadu takej hodnoty tlaku krvi, pri prekročení ktorej vyšetrenia a liečba urobia viac dobra ako škody“), tiež poukazuje na to, že každá definícia musí byť flexibilná a musí vychádzať z dokázaného rizika a z dostupnosti účinných a dobre znášaných liekov.

Preto by bolo vhodnejšie nepoužívať pri klasifikovaní tlaku krvi termín „hypertenzia“. Mohlo by to však spôsobovať nezrovnalosti, a takisto by to mohlo odvádzať pozornosť od skúmania mechanizmov zvyšujúcich tlak krvi, ako aj oslabiť argumentáciu pre dôslednú kontrolu tlaku krvi (18). Preto sa klasifikácia WHO/ISH z roku 1999 (2) ponechala v podobe,

Tabuľka 1 Definovanie a klasifikácia hladín tlaku krvi (mmHg)

Kategória TK	Systolický	Diastolický
Optimálna hodnota	< 120	< 80
Normálna hodnota	120 – 129	80 – 84
Vyššia normálna hodnota	130 – 139	85 – 89
1. stupeň – mierna hypertenzia	140 – 159	90 – 99
2. stupeň – stredne ťažká hypertenzia	160 – 179	100 – 109
3. stupeň – ťažká hypertenzia	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenzia	≥ 140	< 90

Keď systolický a diastolický tlak krvi pacienta spadá do rôznych kategórií, použije sa vyššia kategória. Izolovaná systolická hypertenzia sa môže takisto označiť stupňami (1., 2., 3.) podľa hodnôt systolického tlaku krvi v uvedených pásmach – za predpokladu, že diastolické hodnoty tlaku krvi sú < 90.

Tabuľka 2 Stratifikácia rizika na stanovenie prognózy

Iné rizikové faktory a anamnéza ďalších chorôb	Tlak krvi (mmHg)				
	Normálny sTK 120 – 129 alebo dTK 80 – 84	Vyšší 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	priemerné riziko	priemerné riziko	nízke prísčítateľné riziko	stredné prísčítateľné riziko	vysoké prísčítateľné riziko
1 – 2 rizikové faktory	nízke prísčítateľné riziko	nízke prísčítateľné riziko	stredné prísčítateľné riziko	stredné prísčítateľné riziko	veľmi vysoké prísčítateľné riziko
3 alebo viac rizikových faktorov alebo PCO alebo diabetes	stredné prísčítateľné riziko	vysoké prísčítateľné riziko	vysoké prísčítateľné riziko	vysoké prísčítateľné riziko	veľmi vysoké prísčítateľné riziko
Pridružené klinické stavy	vysoké prísčítateľné riziko	veľmi vysoké prísčítateľné riziko	veľmi vysoké prísčítateľné riziko	veľmi vysoké prísčítateľné riziko	veľmi vysoké prísčítateľné riziko

PCO – poškodenie cieľového orgánu; sTK – systolický tlak krvi; dTK – diastolický TK

ktorú znázorňuje **tabuľka 1**, len s tou výhradou, že skutočný prah pre hypertenziu sa musí považovať za pohyblivú hodnotu, či už vyššiu alebo nižšiu, s prihliadnutím na individuálny profil celkového kardiovaskulárneho rizika. Podľa toho sa vyšší normálny tlak krvi podľa **tabuľky 1** definuje hodnotami, ktoré sa môžu považovať za „vysoké“ (t. j. hypertenziu) u vysoko rizikových jedincov, alebo prípustné, ak ide o jedincov v nižšom rizikovom pásme. V dôsledku tohto sa podskupina tzv. hraničnej hypertenzie, prítomná v odporúčaniach WHO/ISH z roku 1999 (2), v novej verzii vynechala.

Celkové kardiovaskulárne riziko

Už tradične sa prahy na terapeutické intervencie pri kontrole kardiovaskulárnych rizikových faktorov, akými sú tlak krvi, cholesterolemia a glykémia, zakladajú na premenných, arbitrárne vymedzených hodnotách každého rizikového faktora. Keďže sa rizikové faktory u ľudí združujú (19, 20), pričom existuje odstupňované prepojenie medzi jednotlivými rizikovými faktormi a celkovým kardiovaskulárnym rizikom (21), je určenie prahu, prinajmenej na zníženie cholesterolu a tlaku krvi, novodobým prístupom v ich kontrole, ktorý je založený na výpočte odhadovaného koronárneho (3, 4) alebo kardiovaskulárneho (koronárneho plus cerebrálneho) (2) rizika počas definovaného, pomerne krátkotrvajúceho (napr. 5- alebo 10-ročného) obdobia.

Na odhad krátkodobého rizika sa vyvíjajú zložité a počítačovo automatizované metódy. Väčšina systémov na odhad rizika vychádza z Framinghamských údajov (23). Hoci sa ukázalo, že túto databázu odôvodnene možno aplikovať na populáciu niektorých európskych krajín (24), odhad rizika v iných populáciách si vyžaduje prehodnotenie (25) vzhľadom na významné rozdiely v prevalencii výskytu koronárnych a cerebrálnych príhod.

Coraz častejšie sú k dispozícii odhady priamo pre rôzne európske populácie alebo pacientov špeciálne s hypertenziou (26 – 32), projekt SCORE prednedávnom poskytol tabuľky s odhadom miery 10-ročného rizika fatálnych kardiovaskulárnych chorôb osobitne pre viacrizikové severoeurópske krajiny a menej rizikové štáty južnej Európy (33). Najväčšou nevýhodou intervenčného prahu, založeného na pomerne krátkodobom absolútnom riziku je, že sa u mladších dospelých (obzvlášť u žien), hoci disponujú viac než jedným rizikovým faktorom, pravdepodobne nedosiahnu terapeutické

prahy napriek prítomnosti vysokého rizika v porovnaní s rovesníkmi. Naproti tomu u väčšiny starších mužov (napríklad > 70 rokov) sa často dosiahnu terapeutické prahy, hoci majú oproti svojim rovesníkom len mierne zvýšené relatívne riziko. V dôsledku toho sa väčšina prostriedkov sústreďuje na najstaršie vekové skupiny, ktorých potenciálna priemerná dĺžka života je už pomerne limitovaná, a to aj napriek intervenciám, pričom mladšie vekové skupiny s vysokým relatívnym rizikom zostávajú nekontrolované, hoci bez ovplyvnenia tohto rizika u nich dochádza k výraznejšiemu predvídateľnému skráteniu inak ich potenciálne oveľa dlhšej priemernej dĺžky života (34 – 35). Jednoduchým postupom, ako vyvážiť nedostatočné zhodnocovanie potenciálnych rokov života, získaných u mladých ľudí s vysokým relatívnym rizikom, je určiť prah pre intervenciu na podklade odhadovaného rizika danej osoby, aké by mala vo veku 60 rokov (3, 4). Teda intervencia by sa mala opierať o relatívne riziko pre osoby mladšie ako 60 rokov (3, 4) a o úroveň absolútneho rizika pre starších pacientov (26).

Na základe tohto bola navrhnutá klasifikácia (**tabuľka 2**), ktorá vychádza zo stratifikácie podľa celkového kardiovaskulárneho rizika. Odvodená je zo schémy zahrnutej v odporúčaniach WHO/ISH z roku 1999 (2), avšak je rozšírená o prísčítateľné riziko niektorých skupín osôb s „normálnym“ alebo „vyšším normálnym“ tlakom krvi. Výrazmi nízke, stredné, vysoké a veľmi vysoké prísčítateľné riziko sa rozlišuje približné absolútne 10-ročné riziko kardiovaskulárnych chorôb < 15 %, 15 – 20 %, 20 – 30 %, respektíve > 30 %, podľa Framinghamských kritérií (23), alebo približné absolútne riziko fatálnych kardiovaskulárnych chorôb < 4 %, 4 – 5 %, 5 – 8 % a > 8 % podľa schémy zo SCORE (33). Táto kategorizácia sa môže tiež využiť na určenie relatívnych rizík, čím sa ponecháva lekárom možnosť voľne si vybrať prvý alebo druhý prístup bez vnučovania arbitrárne stanovených absolútnych prahov na podklade pravdepodobného podcenenia priaznivých terapeutických účinkov (35, 36). Rozlíšenie vysokého a veľmi vysokého rizika sa ponechalo predovšetkým preto, aby sa zachoval špecifický priestor pre sekundárnu prevenciu (pacienti s pridruženými klinickými stavmi), aj keď možno pripustiť, že to pri rozhodovaní o ďalšom postupe nemá významnejší vplyv.

Tabuľka 3 uvádza najčastejšie rizikové faktory, poškodenia cieľových orgánov, diabetes a pridružené klinické stavy, ktoré sa používajú pri stratifikácii rizika. Aktualizuje tabuľku

Tabuľka 3 Faktory ovplyvňujúce prognózu

Kardiovaskulárne rizikové faktory použité v stratifikácii	Poškodenie cieľového orgánu (PCO)	Diabetes mellitus	Prídružené klinické stavy
<ul style="list-style-type: none"> • hladiny systolického a diastolického TK • muži > 55 rokov • ženy > 65 rokov • fajčenie • dyslipidémia (celkový cholesterol > 6,5 mmol/l, > 250 mg/dl*, alebo LDL-cholesterol > 4,0 mmol/l, > 155 mg/dl*, alebo HDL-cholesterol M < 1,0, Ž < 1,2 mmol/l, M < 40, Ž < 48 mg/dl) • rodinná anamnéza predčasnej kardiovaskulárnej choroby (vo veku < 55 rokov M, < 65 rokov Ž) • abdominálna obezita (obvod brucha u M ≥ 102 cm, u Ž ≥ 88 cm) • C-reaktívny proteín ≥ 1 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • hypertrofia ľavej komory (elektrokardiogram: Sokolow-Lyons > 38 mm; Cornell > 2440 mm*ms; echokardiogram: LVMI M ≥ 125, Ž ≥ 110 g/m²) • ultrazvukové potvrdenie zhrubnutia artériovej steny (karotické zhrubnutie i/m ≥ 0,9 mm) alebo aterosklerotický plak • mierne zvýšenie sérového kreatinínu (M 115 – 133, Ž 107 – 124 μmol/l; M 1,3 – 1,5; Ž 1,2 – 1,4 mg/dl) • mikroalbuminúria (30 – 300 mg/24 h; pomer albumín/kreatinín M ≥ 22, Ž ≥ 31 mg/g; M ≥ 2,5; Ž ≥ 3,5 mg/mmol) 	<ul style="list-style-type: none"> • glykémia nalačno 7,0 mmol/l (126 mg/dl) • postprandiálna glykémia > 11,0 mmol/l (198 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • cerebrovaskulárne ochorenie: ischemická cievna príhoda; mozgová hemorágia; tranzitórny ischemický atak • kardiálne ochorenie: infarkt myokardu; angína pectoris; koronárna revaskularizácia; kongestívne srdcové zlyhanie • renálne ochorenie: diabietická nefropatia, renálna insuficiencia (sérový kreatinín M > 133, Ž > 124 μmol/l; M > 1,5; Ž > 1,4 mg/dl) proteinúria (> 300 mg/24 h) • obliterujúca ateroskleróza • pokročilé štádium retinopatie: hemorágie alebo exsudáty, papilloedém

M – muži; Ž – ženy; LDL – lipoproteíny s nízkou hustotou; HDL – lipoproteíny s vysokou hustotou; LVMI – index masy ľavej komory; i/m – intima-média. *Sú známe nižšie hodnoty celkového a LDL cholesterolu vyjadrujúce zvýšené riziko, ale v stratifikácii sa používajú

z odporúčaní WHO/ISH z roku 1999 (2) v niekoľkých zásadných aspektoch:

1. Obezita je definovaná ako „abdominálna obezita“, aby sa jej venovala špeciálna pozornosť ako dôležitému znaku metabolického syndrómu (37).
2. Diabetes je vyčlenený ako samostatné kritérium, aby sa zdôraznilo, že je významným rizikovým faktorom, a to najmenej dvojnásobným oproti stavu, keď diabetes absentuje (33, 38, 39).
3. Mikroalbuminúria je klasifikovaná ako prejav poškodenia cieľového orgánu, zatiaľ čo proteinúria ako prejav renálneho postihnutia (prídružený klinický stav).
4. Lhké zvýšenie koncentrácie kreatinínu v sére (107 – 133 μmol/l, 1,2 – 1,5 mg/dl) sa považuje za prejav poškodenia cieľového orgánu, avšak koncentrácie > 133 μmol/l (> 1,5 mg/dl) za prídružený klinický stav (39, 40).
5. C-reaktívny proteín sa vzhľadom na pribúdajúce dôkazy, že predstavuje prinajmenšom taký potentný prediktor kardiovaskulárnych príhod ako lipoproteíny s nízkou hustotou, t. j. LDL cholesterol (41), a pretože má prepojenie s metabolickým syndrómom (42), pričlenil k rizikovým faktorom (respektíve markerom).
6. Difúzne alebo fokálne stenózy artérií sietnice boli z prejavov cieľového poškodenia orgánov vyňaté, pretože sú až príliš často pozorované u osôb vo veku ≥ 50 rokov (43), ale retinálne krvácania, exsudáty a papilloedém ostali medzi prídruženými klinickými stavmi.

Výbor si je vedomý, že použitie kategorizačných tabuliek môže mať oproti rovniciam založeným na spojitých premenných veličinách svoje limitácie (44), a že posúdenie kardiovaskulárneho rizika nie je vedecky presné (36). Okrem toho závažnosť poškodenia cieľového orgánu v určovaní celkového rizika bude popritom silno závisieť od toho, ako dôsledne sa posúdila (45). Tento aspekt bude rozobraný neskôr v odstavci o diagnóze.

Diagnostické zhodnotenie

Diagnostický proces má za cieľ: 1. stanoviť úroveň hodnôt tlaku krvi; 2. identifikovať sekundárne príčiny hypertenzie; 3. zhodnotiť celkové kardiovaskulárne riziko pátraním po iných rizikových faktoroch, po poškodení cieľových orgánov a po sprievodných chorobách alebo prídružených klinických stavoch (46).

Diagnostický proces obsahuje:

1. opakované merania tlaku krvi
2. anamnézu predchorobia
3. fyzikálne vyšetrenie
4. laboratórne a inštrumentálne vyšetrenia, pričom niektoré z nich by sa mali považovať za súčasť rutinného postupu u všetkých osôb s vysokým tlakom krvi; niektoré postupy sú odporúčané a môžu sa aplikovať v širokom rozsahu (prinajmenej v európskych vysokorozvinutých systémoch zdravotnej starostlivosti); a niektoré sa indikujú, iba ak ich odôvodňujú základné vyšetrenia alebo pacientov klinický priebeh

Meranie tlaku krvi

Pre tlak krvi je typické značné kolísanie jednak v priebehu dňa, ako aj medzi rôznymi dňami (47). Preto by sa mala

Panel 2 Postup pri meraní tlaku krvi

Pri meraní tlaku krvi by sa mala venovať pozornosť nasledovnému:

- Pred začatím merania tlaku krvi umožnite pacientovi posediť si niekoľko minút v pokojnej miestnosti
- Urobte aspoň dve merania v rozpätí 1 – 2 minút, prípadne ďalšie merania, ak sú prvé dve merania úplne odlišné
- Použite štandardný vak manžety (12 – 13 cm široký a 35 cm dlhý), ale majte poruke väčšie aj menšie vaky manžiet pre hrubšie, respektíve tenšie ramená. U detí použite menšiu manžetu
- Dbajte o to, aby manžeta bola umiestnená v úrovni srdca, nech je pacient v akejkoľvek polohe
- Pri identifikácii systolického a diastolického tlaku krvi sa riadte I., respektíve V. fázou Korotkovových oziev
- Pri prvej návšteve zmerajte tlak krvi na oboch ramenách, aby sa zistil prípadný rozdiel pri periférnom postihnutí ciev. V takomto prípade za referenčnú považujte vyššiu hodnotu pri uplatnení auskultačnej metódy
- Zmerajte tlak krvi v stoji, v 1. a 5. minúte od postavenia sa, a to u starších osôb, diabetikov, a pri takých stavoch, kde možno očakávať častejší výskyt alebo podozrenie na ortostatickú hypotenziu
- Po druhom meraní v sede zmerajte srdcovú frekvenciu palpáciou pulzu (počas 30 s)

tokolov (49) a ich presnosť by sa mala periodicky kontrolovať porovnávaním s hodnotami ortuťového tlakomera. Zoznam krokov pri vyšetrení tlaku krvi v ambulancii popisuje **panel 2**.

Automatické ambulatórne meranie tlaku krvi

Existuje niekoľko typov prístrojov (väčšinou oscilometrických), ktoré umožňujú automatické monitorovanie tlaku krvi pacientov a dovoľujú im viesť takmer normálny život. Tieto systémy dokážu poskytnúť informácie o 24-hodinovom profile tlaku krvi, ako aj o priemerných hodnotách tlaku krvi počas 24 hodín, respektíve počas bližšie určených časových úsekov, ako napríklad počas dňa, cez noc, v priebehu predpoludnia a pod. (48) Tieto informácie by nemali slúžiť ako náhrada údajov získaných konvenčným meraním tlaku krvi. Stojí však za uváženie, či neposkytujú ďalšie klinicky cenné údaje, pretože prierezové a dlhodobé priebežné štúdie poukazujú na skutočnosť, že tlak krvi nameraný v ambulancii koreluje s 24-hodinovým tlakom len do určitej miery (50). Tieto štúdie tiež dokazujú, že ambulatórny tlak krvi: 1. je vo vzájomne užšom vzťahu s hypertenzným poškodením cieľových orgánov ako je tlak krvi nameraný v ambulancii (51 – 54), 2. je samostatným prediktorom kardiovaskulárneho rizika a dopĺňa predikciu, ktorú poskytujú hodnoty namerané v ambulancii, čo platí pre všeobecnú populáciu, ako aj pre subpopuláciu hypertonikov (55 – 58) a 3. zmeria presnejšie a s lepšou reprodukovateľnosťou v čase (61) rozsah redukcie tlaku krvi navodenej liečbou, než by poskytli merania v ambulancii, pretože odpadáva efekt „bieleho pláštá“ (59) a placebo (60). Aj keď niektoré vyššie uvedené výhody možno dosiahnuť zvýšením počtu meraní tlaku krvi v ambulancii (62), môže byť 24-hodinové ambulatórne monitorovanie tlaku krvi odôvodnené za istých okolností v čase stanovovania diagnózy a príležitostne aj počas liečby.

Pri meraní 24-hodinového tlaku krvi (48) by sa mala venovať pozornosť nasledovnému:

- používať iba tie prístroje, ktoré sú schválené medzinárodnými štandardizovanými protokolmi
- používať manžety primeranej veľkosti a porovnať vstupné hodnoty s hodnotami nameranými ortuťovým tlakomerom s cieľom overiť si, či rozdiely nie sú väčšie ako ± 5 mmHg
- nastaviť automatické merania v najviac 30-minútových intervaloch, dosiahne sa tak dostatočný počet hodnôt a výber z väčšieho počtu hodín v prípade, že niektoré merania nie sú kvôli artefaktom zanalyzované
- poučiť pacienta, že má robiť bežné činnosti, ale že sa má vyhnúť extrémnej fyzickej záťaži, a aby v čase merania držal ruku napriamene a nehybne
- požiadať pacienta, aby si viedol denník a evidoval si zvláštne udalosti, a zároveň poskytol informácie o trvaní a kvalite nočného spánku. Hoci je v bežnej populácii, a aj u hypertonikov za normálnych okolností denný aj nočný tlak krvi tesne spätý, existujú dôkazy o tom, že osoby, u ktorých nie je nočná hypotenzia vyjadrená, a preto sa u nich vyskytuje relatívne vyšší nočný tlak krvi, sú skôr postihnuté nepriaznivou prognózou (63)
- zabezpečiť si ďalšie ambulatórne monitorovanie tlaku krvi, ak sa pri prvom vyšetrení získalo menej ako 70 % očakávaných hodnôt kvôli vysokému zastúpeniu artefaktov
- nezabúdať na to, že ambulatórny tlak krvi je obyčajne o niekoľko mmHg nižší než tlak krvi nameraný v ambulancii (64 – 66). Ako je uvedené v **tabuľke 4**, s platnosťou pre celú populáciu, tlak krvi v ambulancii s hodnotou 140/90 mmHg

diagnóza hypertenzie opierať o viacnásobné merania tlaku krvi pri každej osobitnej príležitosti. Ak je tlak krvi zvýšený len mierne, merania by sa mali opakovať počas niekoľkých mesiacov, pretože často dochádza k normalizácii hodnôt. Ak má pacient hodnoty tlaku krvi zvýšené výraznejšie, potvrdenie hypertenzného orgánového poškodenia alebo profil vysokého, respektíve veľmi vysokého kardiovaskulárneho rizika, mali by sa merania opakovať v kratšom období, napríklad v priebehu týždňov alebo dní. Tlak krvi môže zmerať lekár alebo zdravotná sestra v ambulancii, respektíve na oddelení (tlak krvi v ambulancii alebo počas hospitalizácie), môže ísť o vlastné domáce merania pacientom, alebo o automatické 24-hodinové monitorovanie. Postup pri vyšetrení tlaku krvi je podrobne opísaný v aktuálnom dokumente Pracovnej skupiny Európskej hypertenziologickej spoločnosti (48). Osobitosti tohto postupu možno zhrnúť nasledovne:

Tlak krvi v ambulancii alebo počas hospitalizácie

Tlak krvi sa môže merať ortuťovým tlakomerom, ktorého jednotlivé súčasti (gumové hadice, ventily, množstvo ortuti, atď.) sa udržiavajú v dobrom stave. Iné neinvazívne prístroje (aneroidné a auskultačné alebo oscilometrické poloautomatické) sa môžu takisto použiť, a žiaľ, ich význam postupne narastá vzhľadom na reštrikčné opatrenia pri využívaní ortuti v európskych krajinách. Uvedené prístroje by mali byť overené podľa štandardných pro-

Tabuľka 4 Stredné denné a nočné hodnoty tlaku krvi (mmHg) sú o niekoľko mm vyššie (denné), respektíve nižšie (nočné), než priemerné hodnoty za 24 hodín

	sTK	dTK
V ambulancii alebo počas hospitalizácie	140	90
Ambulatórne 24-hodinové	125	80
Domáce (individuálne)	135	85

sTK – systolický tlak krvi; dTK – diastolický tlak krvi

približne korešponduje s priemernou hodnotou 125/80 mmHg získanou z 24-hodinového merania. Priemerné denné a nočné hodnoty sú o niekoľko mmHg vyššie a v rovnakom poradí nižšie než 24-hodinové priemerné hodnoty. Prahové hodnoty sa však určujú ťažšie, pretože na ne v rozhodujúcej miere vplýva správanie sa počas dňa alebo noci

Klinické rozhodovanie sa môže zakladať na priemerných 24-hodinových, denných alebo nočných hodnotách, ale prednostne na priemeroch z 24 hodín. Iné informácie, ktoré sa dajú odvodiť z ambulatórneho monitorovania tlaku krvi (napríklad štandardné odchýlky tlaku krvi, trough-to-peak – pomer medzi maximálnymi a minimálnymi hodnotami, index minimálnej oscilácie hodnôt), sú z klinického pohľadu sľubné, ale zatiaľ sú vo fáze výskumu.

Tlak krvi v domácich podmienkach

Individuálne merania tlaku krvi doma nedokážu poskytnúť také rozsiahle informácie o hodnotách tlaku krvi v priebehu 24 hodín, aké poskytuje ambulatórne monitorovanie tlaku krvi. Domáce meranie poskytuje hodnoty z rôznych dní, v prostredí čo najviac sa približujúcom podmienkam každodenného života. Tieto hodnoty, keď sú spriemerované z obdobia niekoľkých dní, preukázateľne prinášajú podobné výhody ako merania ambulatórneho tlaku krvi, t. j., nepodliehajú vplyvu bieleho plášťa, sú lepšie reprodukovateľné a spoľahlivejšie poukazujú na prítomnosť a progresiu orgánového poškodenia než hodnoty namerané v ambulancii (51, 67). Z tohto dôvodu sa rovnako odporúča domáce meranie tlaku krvi počas vhodne dlhých období (napríklad niekoľko týždňov), a to pred nasadením liečby, ako aj počas nej, pretože tento pomerne lacný postup môže zlepšiť dodržiavanie liečby pacientom (68).

Pri odporúčaní individuálneho monitorovania tlaku krvi (48) by sa mala venovať pozornosť nasledovnému:

- používať len technicky preverené prístroje; žiadny zo súčasne dostupných zápästných tlakomerov v previerkach dostatočne nevyhoveli; v prípade schválenia niektorého zo zápästných prístrojov by sa malo jeho užívateľovi vysvetliť, že pri meraní treba udržiavať polohu hornej končatiny v úrovni srdca
- odporučiť radšej poloautomatické prístroje ako ortuťové tlakomery, aby sa predišlo ťažkostiam pri inštruovaní pacienta a chybám pri zhoršenom sluchu u starších osôb
- poučiť pacienta, aby pri meraní tlaku sedel a už predtým niekoľko minút oddychoval; a nezabudnúť ho informovať, že hodnoty sa pri jednotlivých meraniach môžu líšiť v rámci spontánneho kolísania tlaku krvi
- netrvať na neprimerane vysokom počte meraní; je však

Panel 3 Vyjadrenie stanoviska

Meranie tlaku krvi:

- Hodnoty tlaku krvi, namerané v ambulancii lekára alebo počas hospitalizácie na oddelení, by sa mali chápať ako referenčné
- 24-hodinovému ambulatórному monitorovaniu tlaku krvi by mala prináležať samostatná klinická hodnota:
 - ak sa zistí značná variabilita tlaku krvi nameraná počas jedného alebo viacerých vyšetrení v ambulancii
 - ak sa v ambulancii nameria vysoký tlak krvi u osôb, ktorých celkové kardiovaskulárne riziko je inak nízke
 - ak je evidentný rozdiel medzi hodnotami tlaku krvi nameranými v ambulancii a doma
 - ak je podozrenie na prítomnosť rezistencie na farmakologickú liečbu
 - ak ide o výskumné účely
- Individuálne meranie tlaku krvi doma by malo:
 - poskytnúť viac informácií pre lekárovo rozhodovanie sa
 - umožniť pacientovi lepšie dodržiavanie terapeutickej schémy
- Od individuálneho domáceho merania tlaku krvi by sa malo ustúpiť vždy, keď to:
 - vyvoláva u pacienta obavy
 - podnieti zmenu liečebného plánu z rozhodnutia pacienta
- Normálne hodnoty tlaku krvi sú rozličné pri meraniach v ambulancii, ambulatórnych alebo domácich meraniach (pozri tabuľku 4)

potrebné, aby niektoré merania boli vykonané tesne pred užitím liekov, čo umožňuje získať prehľad o trvaní terapeutickú účinnosti

- v prípade merania tlaku krvi v ambulancii treba brať do úvahy, že normálne hodnoty sú nižšie v domácom prostredí ako pri meraní u lekára. Pre ilustráciu: domáce hodnoty tlaku krvi 135/85 mmHg korešpondujú s tlakom krvi 140/90 mmHg, ktorý sa nameria v ambulancii alebo počas hospitalizácie (**tabuľka 4**)
- zrozumiteľne oboznámiť pacienta o potrebe poskytnúť lekárovi starostlivo vedenú dokumentáciu s nameranými hodnotami, a takisto o potrebe zdržať sa zmeny terapeutickú schémy z vlastného rozhodnutia
V poslednom období sa kvôli skráteniu titrácie liečby a zlepšeniu kontroly tlaku krvi navrhuje telefonický prenos vlastných meraní tlaku krvi, ale získané informácie nie sú ešte konečné (69).

Merania systolického tlaku krvi počas fyzickej námahy alebo laboratórne generovanej záťaže

Hodnoty systolického tlaku krvi namerané počas bicyklovej ergometrie (doteraz nebola žiadna systematická štúdia pri záťaži na bežiacom páse) sa považujú za indikátory, ktoré

Tabuľka 5 Hypertenzia podmienená prostredím ambulancie (respektíve nemocnice) (tzv. hypertenzia bieleho plášt'a)

Diagnóza	TK v ambulancii \geq 140/90 mmHg (pri viacerých návštevách); 24-hodinový ambulatórny TK < 125/80 mmHg
Vyšetrenia	pátranie po metabolických rizikových faktoroch a po prípadnom poškodení cieľového orgánu
Odporúčanie	zmeny životného štýlu a pravidelné ambulantné kontroly; farmakoterapia pri potvrdení poškodenia cieľového orgánu

TK – tlak krvi

spoľahlivejšie poukazujú na veľkosť vzostupu tlaku krvi, kardiovaskulárne riziko alebo pravdepodobnosť rozvoja hypertenzie u normotenzných osôb (hodnoty diastolického tlaku krvi nebývajú presné a nedajú sa dobre reprodukovať). Aj keď ešte nebol presne určený horný limit námahového tlaku krvi, ktorý by odlíšil hypertonikov od normotenzných osôb (70), tento cenný prístup sa popri tradičnom pokojovom tlaku krvi teší podpore rozsiahlych dlhodobých štúdií (71, 72). Vzostup systolického tlaku krvi na > 200 mmHg počas prvých 6 minút bicyklovej ergometrie predikuje u mužov stredného veku dvojnásobnú kardiovaskulárnu mortalitu. Či extrémny vzostup tlaku krvi počas záťaže zvyšuje alebo nezvyšuje diagnostickú exaktnosť pokojového tlaku krvi však závisí od toho, ako zareaguje srdcový výdaj; ak je u hypertonikov záťažou indukovaný nárast srdcového výdaja nedostatočný, námahový tlak krvi prestáva byť nositeľom nezávislej prognostickej hodnoty (73). Všeobecne sa merania systolického tlaku krvi počas záťaže, napriek ich teoretickému významu, neodporúčajú ako rutinný postup u hypertonikov.

Hodnoty tlaku krvi, získané počas laboratórne generovanej záťaže, sa pri určovaní prognózy neosvedčili jednoznačne (74).

Hypertenzia podmienená prostredím ambulancie

Niektorí pacienti majú tlak krvi, na rozdiel od normálnych hodnôt počas dňa alebo pri 24-hodinovom monitorovaní, pri meraní v ambulancii ustavične zvýšený. Tento stav je bežne známy ako „hypertenzia bieleho plášt'a“ (75), aj keď by bolo vhodnejšie používať termín „hypertenzia podmienená prostredím ambulancie (respektíve nemocnice)“, ktorý je viac popisný a menej mechanistický, pretože rozdiel medzi hodnotami tlaku krvi v ambulancii a ambulatórnymi hodnotami nekoreluje so zvýšením tlaku krvi v ambulancii, keď pacient na prítomnosť lekára, respektíve zdravotnej sestry reaguje „ostrážitosťou“, t. j. keď sa u neho prejavuje skutočný „účinnok bieleho plášt'a“ (76). V súčasnosti je, bez ohľadu na terminológiu, dokázané, že hypertenzia v prostredí ambulancie nie je zriedkavý jav [asi 10 % vo všeobecnej populácii (77)], čo predstavuje nie zrovna zanedbateľný podiel osôb, ktorým sa (nesprávne) stanoví diagnóza hypertenzie. Takisto je dokázané, že u osôb s hypertenziou podmienenou prostredím ambulancie je kardiovaskulárne riziko menšie než u osôb so zvýšenými hodnotami tlaku krvi jednak ambulatórneho, ako aj meraného kazuálne v ambulancii lekára (77). Niekoľko štúdií, ale nie všetky, konštatovalo, že tento stav sa spája s poškodením

Panel 4 Odporúčania na získavanie rodinnej a klinickej anamnézy

1. Trvanie a predchádzajúca hladina hodnôt vysokého tlaku krvi.
2. Indície pre sekundárnu hypertenziu:
 - a) rodinná anamnéza ochorenia obličiek (polycystické obličky);
 - b) postihnutie obličiek, infekcie močového traktu, hematúria, nadmerné užívanie analgetík (renoparenchýmové poškodenie);
 - c) užívanie liekov respektíve iných látok: perorálne kontraceptíva, výťažky zo sladovky hladkoplodej, karbenoxolón, nosové kvapky, kokaín, amfetamíny, steroidy, nesteroidné antiflogistiká, erythropoetín, cyklosporíny;
 - d) stavy potenia sa, bolesti hlavy, úzkosť, palpitácie (feochromocytóm);
 - e) stavy svalovej slabosti a tetanie (aldosteronizmus).
3. Rizikové faktory:
 - a) rodinná a osobná anamnéza hypertenzie a kardiovaskulárnych chorôb;
 - b) rodinná a osobná anamnéza hyperlipidémie;
 - c) rodinná a osobná anamnéza diabetes mellitus;
 - d) nikotinizmus;
 - e) stravovacie návyky;
 - f) obezita; intenzita fyzickej námahy;
 - g) osobnosť.
4. Prejavy orgánového poškodenia:
 - a) mozog a oči: cefalea, vertigo, zhoršenie zraku, tranzitórne ischemické ataky, sensorický alebo motorický deficit;
 - b) srdce: palpitácie, opresie, dýchavica, opuchy členkov;
 - c) obličky: smäd, polyúria, noktúria, hematúria;
 - d) periférne artérie: chladné končatiny, claudicatio intermittens.
5. Predchádzajúca antihypertenzná liečba: užívané lieky, ich účinnosť a nežiaduce účinky.
6. Osobné a rodinné faktory, vplyv prostredia.

cieľových orgánov a metabolickými odchýlkami, z čoho sa dá usúdiť, že zrejme nepôjde len o neškodný klinický fenomén (78).

Podľa tabuľky 5 by lekári mali diagnostikovať hypertenziu podmienenú prostredím ambulancie zakaždým, keď je tlak krvi nameraný pri niekoľkých vyšetreniach v ambulancii \geq 140/90 mmHg, pričom 24-hodinový ambulatórny tlak je < 125/80 mmHg. Diagnóza sa môže stanoviť aj na základe hodnôt tlaku krvi z domácich meraní (priemer z meraní počas niekoľkých dní < 135/85 mmHg). Nemalo by sa zabúdať na pátranie po existencii metabolických rizikových faktorov a poškodení cieľových orgánov. Farmakologické ovplyvnenie by sa malo začať vtedy, keď sa preukáže orgánové poškode-

nie alebo profil vysokého kardiovaskulárneho rizika. Zmeny životného štýlu a pravidelné kontrolné vyšetrenia by sa mali zaviesť u všetkých pacientov s hypertenziou podmienenou prostredím ambulancie, u ktorých sa lekár nerozhodne pre začatie farmakoterapie.

Síce menej často, ale predsa, sa môže vyskytnúť fenomén, ktorý je pravým opakom „hypertenzie podmienenej prostredím ambulancie“, čo znamená, že osoby s normálnym tlakom počas merania v ambulancii (<140/90 mmHg) môžu mať zvýšené hodnoty tlaku krvi pri ambulatornom monitorovaní („izolovaná ambulatorná hypertenzia“) (79). U týchto osôb sa prejavuje zreteľne väčšia prevalencia poškodenia cieľových orgánov ako zodpovedá norme (80).

Rodinná a klinická anamnéza

Je potrebné zostaviť podrobnú rodinnú anamnézu (**panel 4**) so zameraním pozornosti na hypertenziu, diabetes, dyslipidémiu, predčasnú ischemickú chorobu srdca, cievnu mozgovú príhodu alebo na postihnutie obličiek.

Klinická anamnéza by mala obsahovať:

1. trvanie a predchádzajúce hodnoty vysokého tlaku krvi
2. príznaky poukazujúce na možnosť sekundárnej etiológie hypertenzie a príjem liekov alebo látok, ktoré môžu zvyšovať tlak krvi, napríklad sladké drevko (výťažok z koreňa sladovky hladkoplodej; *Glycyrrhiza glabra* L.), kokaín, amfetamíny, perorálne kontraceptíva, steroidy, nesteroidné antiflogistiká, erythropoetín a cyklosporíny

Panel 5 Fyzikálne vyšetrenie zamerané na sekundárnu hypertenziu a orgánové poškodenie

Znaky poukazujúce na sekundárnu hypertenziu a orgánové poškodenie

- rysy Cushingovho syndrómu
- kožná manifestácia neurofibromatózy (feochromocytóm)
- palpovateľné zväčšené obličky (polycystické obličky)
- auskultácia brušných šelestov (renovaskulárna hypertenzia)
- auskultácia prekordálnych a hrudníkových šelestov (koarktácia aorty alebo iné choroby aorty)
- oslabený a oneskorený pulz na a. femoralis a redukovaný femorálny tlak krvi (koarktácia aorty a iné choroby aorty)

Znaky orgánového poškodenia

- mozog: šelesty nad karotickými tepnami, motorické a senzorické abnormality
- sietnica: oftalmoskopické abnormality
- srdce: lokalizácia a vlastností úderu srdcového hrotu, dysrytmie, komorový galop, šelest na pľúcach, sekundárne edémy
- periférne artérie: neprítomnosť, oslabenie alebo asymetria pulzov, chladné končatiny, ischemické kožné lézie

3. faktory životného štýlu, t. j. príjem tukov (predovšetkým živočíšnych) v strave, soli a alkoholu, fajčenie, telesná aktívita, hmotnostný prírastok od ranej dospelosti
4. minulé aj súčasné prejavy koronárnej choroby, srdcového zlyhania, mozgovcovievnych chorôb alebo ochorení periférnych ciev, ochorenia obličiek, diabetes mellitus, dny, dyslipidémia, bronchospazmu alebo ktorékoľvek iné významné ochorenia, ako aj lieky použité v liečbe týchto stavov
5. predchádzajúcu antihypertenznú liečbu, jej účinky a nežiaduce prejavy
6. osobné, rodinné faktory a vplyvy prostredia, ktoré môžu ovplyvňovať tlak krvi, kardiovaskulárne riziko, ako aj priebeh a výsledok liečby.

Fyzikálne vyšetrenie

Fyzikálne vyšetrenie by malo byť popri meraniach tlaku krvi zamerané na detekciu sprievodných rizikových faktorov (predovšetkým abdominálnej obezity), ďalej znakov svedčiacich o sekundárnej hypertenzii a prejavoch orgánového poškodenia (**panel 5**).

Panel 6 Laboratórne vyšetrenia

Základné vyšetrenia

- glykémia (vhodnejšia je nalačno)
- sérová hladina celkového cholesterolu
- sérová hladina lipoproteínov s vysokou hustotou s nadviazaným cholesterolom; t. j. HDL cholesterol
- sérová hladina triglyceridov nalačno
- sérová hladina kyseliny močovej
- sérová hladina kreatinínu
- hodnota kalémie
- hemoglobín a hematokrit
- analýza moču (vyšetrenie diagnostickými prúžkami doplnené o močový sediment)
- elektrokardiogram

Odporúčané vyšetrenia

- echokardiogram
- sonografia karotíd (a femorálnych artérií)
- C-reaktívny proteín
- mikroalbuminúria (nevyhnutné je jej vyšetrenie u diabetikov)

- kvantitatívna proteinúria (ak je pozitívne vyšetrenie moča diagnostickým prúžkom)
- oftalmoskopia (pri ťažkej hypertenzii)

Rozšírené vyšetrenia (doména špecialistov)

- komplikovaná hypertenzia: vyšetrenia funkcií mozgu, srdca a obličiek
- pátranie po sekundárnej hypertenzii: stanovenie hladín renínu, aldosterónu, kortikosteroidov, katecholamínov; artériografia; ultrasonografia obličiek a nadobličiek; počítačová tomografia (CT); zobrazenie mozgu magnetickou rezonanciou

Laboratórne vyšetrenia (**panel 6**) majú za cieľ poskytnúť dôkazy o pridružených rizikových faktoroch, vyhľadať sekundárnu hypertenziu a stanoviť, či je alebo nie je prítomné poškodenie cieľového orgánu. Na minimálny rozsah laboratórných vyšetrení nie je jednotný názor. Všetci sa však zhodujú v tom, že vyšetrenia by mali postupovať od najjednoduchších po najzložitejšie. Čím mladší je pacient, čím vyšší má tlak krvi a čím prudší bol uňho rozvoj hypertenzie, tým bude diagnostika podrobnejšia.

V pomere jednoliatom európskom kontexte, kde primárne príčiny morbidita a mortality tvoria práve kardiovaskulárne choroby, by mali medzi štandardné laboratórne vyšetrenia patriť: biochemické stanovenie glykémie (preferuje sa glykémia nalačno), celkového cholesterolu, triglyceridov, kyseliny močovej, kreatinínu, sodíka, draslíka, hemoglobínu a hematokritu, chemická analýza moču (vyšetrenie diagnostickými prúžkami, doplnené o vyšetrenie močového sedimentu); a elektrokardiogram. Vždy, keď je hodnota glykémie nalačno $\geq 6,1$ mmol/l (110 mg/dl), treba zmerať aj postprandiálnu glykémiu, alebo urobiť perorálny glukózový tolerančný test (81, 82). Plazmatická glykémia nalačno s hodnotou 7,0 mmol/l (126 mg/dl) alebo postprandiálna glykémia dve hodiny po príjme s hodnotou 11 mmol/l (198 mg/dl) sú dnes považované za hraničné hodnoty pre diabetes mellitus (81, 82). Pretože existujú dôkazy svedčiace pre použitie C-reaktívneho proteínu v primárnej prevencii (41), odporúča sa stanoviť jeho hladinu pomocou vysoko citlivých analyzačných techník, ktoré sú dnes už bežne dostupné, a to predovšetkým u hypertenzných pacientov s metabolickým syndrómom (42).

Pátranie po poškodení cieľových orgánov

Dôležitosť, akú zohráva poškodenie cieľových orgánov v stanovení celkového kardiovaskulárneho rizika u hypertónika (**tabuľky 2 a 3**), by mala byť dôvodom na starostlivé vyhľadávanie orgánových komplikácií. Štúdie z nedávneho obdobia preukázali, že bez ultrazvukového kardiovaskulárneho pátrania po existencii hypertrofie ľavej komory a zhrubnutí cievnej steny alebo plakoch (karotíd), môže mať až 50 % hypertónikov nesprávne prísúdené nízke alebo stredné prístupiteľné riziko, pričom však nález srdcového alebo cievneho poškodenia ich zaraďuje do skupiny s vysokým rizikom (45). Echokardiografia a cievna ultrasonografia by sa preto mali zaradiť medzi odporúčané vyšetrenia zvlášť v prípade tých pacientov, ktorí nemajú poškodenie cieľových orgánov zdiagnostikované základnými vyšetreniami, vrátane elektrokardiogramu.

Podobne sa odporúča stanoviť mikroalbuminúriu, pretože sa nahromadili dôkazy, že môže poslúžiť ako citlivý marker orgánového poškodenia, a to nielen pri diabete, ale aj pri hypertenzii.

Vzhľadom na dôležitosť, ktorú má orgánové poškodenie nielen v stanovení kardiovaskulárneho rizika, ale aj v ďalšom sledovaní pacientov, a tiež vo využití doplnujúcich cieľových kritérií na posúdenie terapeutických výsledkov, sú metódy na diagnostikovanie orgánového poškodenia podrobnejšie uvedené v ďalšom texte.

Elektrokardiografia by mala byť súčasťou základného vyšetrovacieho postupu u osôb s vysokým tlakom krvi s cieľom detekovať ischémiu, poruchy vedenia a arytmiu. Jej senzitivita v zisťovaní hypertrofie ľavej komory je síce nízka, predsa však sa pozitívita Sokolowho-Lyonovho indexu ($SV_1 + RV_{5-6} > 38$ mm) alebo modifikovaného Cornellovho indexu (> 2440 mm*ms) prezentuje ako nezávislý prediktor kardiovaskulárnych príhod (83). Cornellov index (získaný meraním amplitúdy aj trvania QRS) sa úspešne využil na vyhľadávanie pacientov s hypertrofiou ľavej komory a ich zaradenie do intervenčnej štúdie (84). Elektrokardiografia môže tiež odhaliť konfiguráciu komorového preťaženia („strain“), t. j. známeho indikátora väčšieho rizika (83). Echokardiografia je v diagnostikovaní ľavokomorovej hypertrofie (85) a v odhade kardiovaskulárneho rizika (86) nepochybne citlivejšou metódou než elektrokardiografia. Dostupnosť echokardiografie sa v Európe zvýšila, a v prípade vážavého terapeutického rozhodovania pomôže echokardiografické vyšetrenie presnejšie klasifikovať celkové riziko u pacienta s hypertenziou a usmerniť liečbu (45). Hodnotenie by malo obsahovať hrúbku medzikomorovej priehradky a zadnej steny, ako aj enddiastolický rozmer ľavej komory, spolu s výpočtom masy ľavej komory podľa dostupnej rovnice (87). Hoci vzťah medzi indexom masy ľavej komory a kardiovaskulárnym rizikom je kontinuálny, limit 125 g/m² pre mužov a 110 g/m² pre ženy sa najviac používa v konzervatívnych odhadoch hypertrofie ľavej komory. Rozlišovanie koncentrickej alebo excentrickej hypertrofie a koncentrickej remodelácie podľa pomeru steny k polomeru (hodnoty $> 0,45$ definujú koncentrický obraz) má v predikcii rizika tiež preukázateľnú hodnotu (88). Boli popísané ultrazvukové metódy na kvantitatívne stanovenie fibróznej komponenty sprevádzajúcej hypertrofiu [echorefektivita (89), spätný rozptyl (90)], ale v súčasnosti majú využitie len vo výskume. Echokardiografia poskytuje okrem iného aj spôsob na posúdenie systolickej funkcie ľavej komory, vrátane frakčného skrátenia strednej vrstvy, na ktoré sa nazerá ako na spoľahlivý prediktor kardiovaskulárnych príhod (91, 92). Popritom diastolická distenzibilita (tzv. diastolická funkcia) ľavej komory sa dá zhodnotiť dopplerovským zmeraním pomeru vln E a A z transmitrálneho krvného prietoku (a presnejšie zmeraním času skoršej diastolickej relaxácie a podľa charakteru výtoky z pľúcnych vén do ľavej predsieni) (93). V súčasnosti sa skúma, či sa dá podľa nálezu tzv. diastolickej dysfunkcie predpovedať nástup dyspnoe a zhoršenej tolerancie námahy bez potvrdenia systolickej dysfunkcie, t. j. nález často sa vyskytujúceho pri hypertenzii a u starších osôb (tzv. diastolické srdcové zlyhanie) (92). Echokardiografia vie napokon poskytnúť aj informáciu o poruchách kontraktility stien ľavej komory v dôsledku ischémie alebo predchádzajúceho infarktu, a o systolickej dysfunkcii. Iné kardiologické vyšetrovacie metódy, ako magnetická nukleárna rezonancia, srdcová scintigrafia, záťažové testy a koronarografia, sú vyhradené pre špecifické indikácie (diagnostikovanie ischemickej choroby srdca, kardiomyopatie atď.). Röntgenová snímka hrudníka často predstavuje užitočnú doplnkovú diagnostickú metódu, keď sa požaduje informácia o veľkých vnútrohrudných artériách alebo o pľúcnej cirkulácii.

Krvné cievy

Sonografické vyšetrenie karotických artérií so zameraním hrúbky komplexu intima-média a zistením plakov (94) sa už opakovane osvedčilo v predpovedaní výskytu cievnej mozgovej príhody aj infarktu myokardu (95 – 100). Z nedávneho prieskumu je zrejme, že užitočne dopĺňa echokardiografiu v presnej stratifikácii rizika u pacientov s hypertenziou (45). Vzťah medzi hrúbkou intima-médie karotickej artérie a kardiovaskulárnymi príhodami je kontinuálny, ale hranica $\geq 0,9$ sa môže považovať za konzervatívny odhad významnej patomorfolologickej zmeny.

Narastajúci záujem o systolický tlak krvi a pulzový tlak ako prediktory kardiovaskulárných príhod (101) (pozri vyššie), podporovaný dôkazmi zo štúdií svedčiacich o priaznivých účinkoch znižovania tlaku krvi u starších osôb a pri izolovanej systolickej hypertenzii, podnietil rozvoj techník na meranie poddajnosti veľkých artérií. Nazbieralo sa veľké množstvo dôležitých patofyziologických, farmakologických a terapeutických informácií (102, 103). Dve z týchto techník sa ďalej rozvíjali, aby ich bolo možné použiť ako diagnostické metódy. Ide o meranie rýchlosti pulzovej vlny (104) a zosilňovací ručičkový merací prístroj (Sphygmocor) (10, 105). Obidve metódy budia záujem predovšetkým s prihliadnutím na tvrdenie, že tlak krvi v aorte (a teda aj tlak pôsobiaci na srdce a mozog) sa môže odlišovať od tlaku, ktorý sa zvykne namerať na ramene, a že sa jeho pomocou dokáza predvídať dôsledky (104, 106), a že ho môžu rôzne ovplyvňovať rôzne antihypertenzíva. Je však ešte potrebné v prospektívnych štúdiách testovať obe techniky, aby sa stanovila ich prediktívna hodnota.

Napokon, existuje aj všeobecný záujem o dysfunkciu endotelu alebo jeho léziu ako o včasný marker kardiovaskulárneho poškodenia (107, 108). Aj keď tento výskum priniesol značný pokrok v chápaní hypertenzie a jej dôsledkov, dôkazy, že dysfunkcia endotelu má prediktívnu hodnotu, nie sú zatiaľ dostatočne presvedčivé (109). Okrem toho sú doteraz používané techniky v sledovaní reaktivity endotelu na rôzne stimuly buď invazívne, alebo príliš práce a časovo náročné, aby sa dali využiť v klinickom hodnotení pacienta s hypertenziou. Súčasné štúdie o cirkulujúcich markeroch endotelovej aktivity, dysfunkcie alebo poškodenia (NO a jeho metabolity, endotelíny, cytokíny, adhezívne molekuly atď.) môžu čoskoro poskytnúť jednoduchšie spôsoby vyšetrenia dysfunkcie a poškodenia endotelu, perspektívne nielen v oblasti výskumu, ale prípadne aj v oblasti klinického využitia (110), tak ako sa to už deje s C-reaktívnym proteínom (41).

Obličky

Diagnóza renálneho poškodenia vyvolaného hypertenziou je postavená na náleze zvýšených hodnôt sérového kreatinínu, zníženého klírens kreatinínu (vypočítaného alebo odhadnutého), alebo na zistení zvýšeného vylučovania albumínu močom, a to pod (mikroalbuminúria) alebo nad (makroalbuminúria) hraničnú hodnotu zvyčajných laboratórných metód na stanovenie proteinúrie. Prítomnosť miernej renálnej insuficiencie sa len nedávno začala definovať hodnotami kreatinínémie ≥ 133 μmol (1,5 mg/dl) u mužov a ≥ 124 μmol /l (1,4 mg/dl) u žien (111, 112), respektíve nálezom hodnôt klírens kreatinínu, odhadovaných na menej ako 60 – 70 ml/min (40). Odhad klírens kreatinínu, ak chýba 24-hodinový zber moču,

sa dá získať na základe prognostických výpočtov korigovaných vekom, pohlavím a plochou tela (112). Mierny vzostup hodnôt kreatinínémie a urikémie sa môže niekedy vyskytnúť v úvode alebo pri zintenzívnení antihypertenznej liečby, netreba to však považovať za prejav progredujúcej renálnej insuficiencie. Hyperurikémia [definovaná hladinou kyseliny močovej v sére nad hodnotu 416 μmol /l (7 mg/dl)], je častá u neliečených hypertonikov, a tiež vychádza najavo, že súvisí s existenciou nefrosklerózy (113).

Kým zvýšené koncentrácie sérového kreatinínu poukazujú na zníženie glomerulárnej filtrácie, zvýšená albuminúria alebo proteinémia poukazuje na porušenie glomerulárnej filtračnej bariéry (114). Mikroalbuminúria predstavuje prediktor rozvoja manifestnej diabetickej nefropatie, a to u diabetikov oboch typov, 1. aj 2. (115), pričom prítomnosť proteinúrie všeobecne poukazuje už na existenciu ireverzibilného poškodenia parenchýmu obličiek (114). U nediabetických hypertonikov mikroalbuminúria aj v prípade, že nedosahuje súčasné prahové hodnoty (116), predstavuje prediktor kardiovaskulárných príhod (117 – 119), pričom prieskum vo všeobecnej populácii nedávno odhalil spojitosť medzi albuminúriou a kardiovaskulárnou, ako aj nekardiovaskulárnou mortalitou (120).

Často sa vyskytuje nález narušených renálnych funkcií u pacientov s hypertenziou (vyjadrený hociktorym z vyššie uvedených parametrov), pričom reprezentuje veľmi potentný prediktor budúcich kardiovaskulárných príhod a smrti (39, 40, 121, 122). U všetkých hypertonikov sa preto odporúča zisťovať hladinu kreatinínu v sére (a možno tiež odhadovaného klírens kreatinínu vypočítaného podľa veku, pohlavia a telesnej plochy) (112), kyseliny močovej v sére, ako aj prítomnosť bielkovín v moči (diagnostickými prúžkami). Všetkým diabetikom by sa mala vyšetriť mikroalbuminúria a vždy, ak to podmienky umožňujú, aj u nediabetických hypertonikov (pacientov s negatívnym výsledkom testovania diagnostickým prúžkom), a to niektorou z overených laboratórných metód na vyšetrenie vzoriek moču zozbieraného cez noc, pričom je výhodnejšie, ak sa uvedie do vzťahu s exkréciou kreatinínu (vek zohľadňujúci pomer albumínu ku kreatinínu) (115, 123).

Oftalmoskopia

Na rozdiel od roku 1930, kedy bola vytvorená klasifikácia štyroch stupňov hypertonických zmien na očnom pozadí podľa Keitha a Wagenera (124), v súčasnosti sa väčšina hypertonikov diagnostikuje zavčasu, takže hemorágie, exsudáty (3. stupeň) a edém papily (4. stupeň) možno pozorovať zriedkavo. Zmeny 1. a 2. stupňa sa na arteriolách zisťujú často, ale neexistujú žiadne dôkazy, že majú významnú prognostickú hodnotu. Z nedávneho vyšetrenia 800 hypertonikov, ktorí ambulantne navštevujú hypertenziologické medicínske centrum (43), vyplynulo, že prevalencia 1. a 2. stupňa zmien na sietnici bola až 78 % (na rozdiel od 43 % prevalencie karotických plakov, 22 % prevalencie hypertrofie ľavej komory a 14 % prevalencie mikroalbuminúrie). Je preto pochybné, či sa 1. a 2. stupeň zmien na sietnici môže použiť ako dôkaz poškodenia cieľových orgánov v snahe stratifikovať celkové kardiovaskulárne riziko, kým 3. a 4. stupeň nepochybne predstavujú markery ťažkých hypertonických komplikácií. Aktuálne sa na skúmanie očného poškodenia pri hypertenzii vyvíjajú selektívnejšie metódy, ale zatiaľ sa používajú len vo výskumnej oblasti (125).

Mozog

Súčasná zobrazovacia technika umožňuje u pacientov, ktorí prekonali cievnu mozgovú príhodu (CMP), lepšie diagnostikovať prítomnosť, charakter a lokalizáciu lézie (126). Počítačová tomografia (CT) mozgu je štandardnou vyšetrovacou metódou v diagnostike CMP, s výnimkou rýchlej potreby rozpoznania intrakraniálnej hemorágie – začína CT postupne nahradzovať zobrazovacie metódy nukleárnej magnetickej rezonancie (NMR). NMR – meraná rozptylom – dokáže identifikovať ischemické postihnutie v priebehu niekoľkých minút od uzavretia artérie. Okrem toho jedna z techník NMR, tzv. FLAIR sekvencia (fluid-attenuated inversion recovery), vysoko predstihuje CT v zobrazení tichých mozgových infarctov, z ktorých je veľká väčšina malá a lokalizovaná v hlávke (tzv. lakunárne infarkty). V dvoch populačných štúdiách, v Štúdiu kardiovaskulárneho zdravia (Cardiovascular Health Study) (127) a v Štúdiu o riziku aterosklerózy v spoločnosti (Atherosclerosis Risk in Community Study) (128), vyšetrenie pomocou NMR odhalilo asymptomatické mozgové infarkty v priemere väčšie ako 3 mm u 28 (respektíve u 11 %) vyšetovaných osôb. Napriek klinickému významu uvedených pozorovaní, široké využitie NMR v diagnostickom posudzovaní starších hypertonikov nedovoľuje jej obmedzená dostupnosť, časová náročnosť a náklady s ňou spojené; možno však pripustiť jej liberálnejšiu aplikáciu u tých hypertonikov, ktorí udávajú nervové poruchy, a zvlášť stratu pamäti. Napokon, pre výskyt kognitívnych porúch u starších osôb, prinajmenej čiastočne súvisiacich s hypertenziou (129, 130), by sa pri klinickom vyšetrení starších hypertonikov mali častejšie používať vhodné testy na posúdenie ich kognitívnych funkcií.

Skríning sekundárnych foriem hypertenzie

Špecifická príčina vyššieho tlaku krvi sa dá určiť v menšej časti (u menej ako 5 až 10 %) dospelých pacientov s hypertenziou. Jednoduchý skríning sekundárnych foriem hypertenzie možno získať z klinickej anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia a základných laboratórnych vyšetrení (panely 4 – 6). Podozrenie na sekundárnu formu hypertenzie navyše budia veľmi vysoké hodnoty tlaku krvi, rýchly vznik hypertenzie a hypertenzia zle odpovedajúca na farmakologickú terapiu. V týchto prípadoch sú odôvodnené špecifické diagnostické metódy, ktoré sú opísané nižšie.

Renoparenchýmová hypertenzia

Postihnutie obličkového parenchýmu predstavuje najčastejšiu príčinu sekundárnej hypertenzie. Fyzikálny nález bilaterálne palpovateľných mäs v horných brušných kvadrantoch koreluje s polycystickou chorobou obličiek a mal by byť podnetom na sonografické vyšetrenie brucha. Ultrasonografia obličiek v súčasnosti takmer úplne nahradila intravenóznou urografiou v anatomickej zobrazovaní obličky. Kým urografia vyžaduje aplikáciu injekcie potenciálne nefrotoxickej kontrastnej látky, ultrasonografia je neinvazívna a poskytuje všetky potrebné morfológické údaje o veľkosti a tvare obličky, hrúbke kôry, obštrukcii močového traktu a o renálnych tumoróznych masách (131). Určenie prítomnosti bielkovín, erytrocytov a leukocyto v moči, ako aj zistenie sérovej koncentrácie kreatinínu, patrí medzi adekvátne funkčné

skríningové testy pri postihnutí parenchýmu obličiek (132, 133). Tieto vyšetrenia by sa mali vykonať všetkým pacientom s hypertenziou. Renoparenchýmové postihnutie sa môže vylúčiť, ak je rozbor moču a kreatinínémia pri opakovaných vyšetreniach normálna. Prítomnosť erytrocytov a leukocyto v moči by sa mala potvrdiť mikroskopickým vyšetrením moču. Ak sú skríningové testy na renoparenchýmovú hypertenziu pozitívne, malo by nasledovať podrobnejšie zisťovanie renálneho postihnutia.

Renovaskulárna hypertenzia

Renovaskulárna hypertenzia je druhou najčastejšou príčinou sekundárnej hypertenzie. U približne 75 % pacientov zapríčiňuje stenózu renálnej artérie ateroskleróza (osobitne u staršej populácie). Fibromuskulárna dysplázia sa podieľa až na 25 % všetkých prípadov (a je najčastejšou patologickou odchýlkou u mladších dospelých osôb). Medzi znaky stenózy renálnej artérie patria lateralizovaný brušný šelest, hypokalémia, polyglobúlia a postupné zhoršovanie renálnych funkcií. U mnohých pacientov s renovaskulárnou hypertenziou však nie sú tieto znaky prítomné. Brušný šelest možno počuť napríklad len u asi 40 % pacientov so stenózou renálnej artérie. Ultrasonografické určenie pozdĺžneho rozmeru obličky môže poslúžiť ako skríningové vyšetrenie. Rozdiel v dĺžke oboch obličiek, presahujúci 1,5 cm – ktorý sa v súčasnosti považuje za patognomický pre stenózu renálnej artérie – je však možné zistiť len asi u 60 – 70 % pacientov s renovaskulárnou hypertenziou. Farebná dopplerovská sonografia s výpočtom najvyššej systolickej rýchlosti a odporových indexov v renálnej artérii umožňuje detekovať stenózy a renalis, najmä tie, ktoré sú lokalizované v blízkosti odstupe cievy (134). V rukách skúseného odborníka má táto technika vysokú senzitivitu a špecifickosť, ale značne závisí od vyšetrujúceho (135). Existujú dôkazy, že vyšetrenie cievneho zásobenia obličiek trojrozmernou magneticou rezonančnou angiografiou, s podporou gadolína pri zadržaní dychu, sa môže v budúcnosti stať diagnostickou metódou voľby pri renovaskulárnej hypertenzii (136). Niektorí autori uvádzajú, že jej senzitivita presahuje 95 % (137). Inou zobrazovacou metódou s podobnou senzitivitou je špirálová počítačová tomografia, ktorá si vyžaduje aplikáciu kontrastnej látky s obsahom jódu a použitie relatívne vysokých röntgenových dávok. Silné podozrenie na stenózu renálnej tepny by mala potvrdiť intraartériová digitálna subtrakčná angiografia. Táto invazívna metóda stále predstavuje zlatý štandard v detekcii stenóz renálnych artérií. Na určenie pomeru hladín renínu z renálnych vén je potrebná katetrizácia oboch obličkových žíl a súčasný odber vzoriek z každej renálnej veny a z dolnej dutej žily. Napriek niektorým odporujúcim tvrdeniam toto vyšetrenie nedosiahlo akceptovateľnú senzitivitu alebo špecifickosť, a teda sa nemôže odporúčať ako skríningová metóda. Jestvujú ešte údaje, ktoré podporujú myšlienku, že stojí za to zhodnotiť funkčný význam stenóz renálnych artérií diagnostikovaných artériografiou, ale problém zostáva naďalej predmetom diskusie (127).

Feochromocytóm

Feochromocytóm predstavuje veľmi zriedkavú formu sekundárnej hypertenzie. Stanovenie katecholamínov (noradrenalínu a adrenalínu) a metanefrínov v niekoľkých

24-hodinových vzorkách moču je spoľahlivou metódou na zistenie choroby. Senzitivita metódy je vyššia ako 95 %. U väčšiny pacientov s feochromocytómom je vylučovanie noradrenalínu, adrenalínu, normetaneprínu a metaneprínu tak vysoké, že nie je potrebné žiadne ďalšie potvrdenie diagnózy (138). Ak je vylučovanie katecholamínov a ich metabolitov močom iba hranične vyššie alebo normálne, a to napriek silnému klinickému podozreniu na feochromocytóm, môže sa použiť glukagónový stimulačný test. Tento test vyžaduje meranie katecholamínov v plazme a mal by sa uskutočniť až po efektívnej liečbe pacienta β -blokátorom. Táto premedikácia bráni nekontrolovanému výstupu tlaku krvi po injekcii glukagónu. Klonidínový supresný test si takisto vyžaduje stanovenie plazmatických katecholamínov. Tento test sa využíva na určenie pacientov s esenciálnou hypertenziou, ktorí majú zvýšenú aktivitu sympatikového nervového systému, čo spôsobuje mierne zvýšenie vylučovania katecholamínov a ich metabolitov močom (139). Po stanovení diagnózy feochromocytómu je nevyhnutná lokalizácia tumoru. Keďže feochromocytómy sú často veľké a lokalizované v nadobličkách, alebo v ich tesnej blízkosti, zväčša ich možno zistiť ultrasonografiou. Citlivejšou zobrazovacou metódou je počítačová tomografia. Metajódbenzylguanidínový sken pomôže pri lokalizácii extraadrenálnych feochromocytómov a metastáz 10 % feochromocytómov, ktoré sú malígne.

Primárny aldosteronizmus

Určenie sérových hladín draslíka sa považuje za skríninový test pre sekundárnu hypertenziu. Iba 80 % pacientov má hypokalémiu v skorých štádiách (140), niektoré autority sú toho názoru, že hypokalémia môže chýbať dokonca aj v ťažkých prípadoch (141). Obzvlášť u pacientov s bilaterálnou hyperpláziou nadobličiek môžu zostať hladiny draslíka v sére normálne alebo len ľahko znížené (142). Diagnózu potvrdí [po vynechaní liekov ovplyvňujúcich renín, medzi ktoré patria β -blokátory, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), antagonisty angiotenzínového receptora a diuretiká] nízka plazmatická renínová aktivita (< 1 ng/ml za hodinu) a zvýšené hladiny plazmatického aldosterónu. Pomer plazmatický aldosterón (ng/dl): plazmatická renínová aktivita (ng/ml za hodinu) > 50 je vysoko suspektný z primárneho aldosteronizmu (142). Diagnózu primárneho aldosteronizmu potvrdí aj fludrokortizónový supresný test: za prítomnosti primárneho aldosteronizmu štvordňové podávanie fludrokortizónu ďalej inhibuje plazmatickú renínovú aktivitu, a to bez supresie plazmatického aldosterónu, ktorý neklesá pod stanovený limit (5 ng/dl) (143). Zobrazovacie metódy, napríklad počítačová tomografia a nukleárna magnetická rezonancia, slúžia na lokalizáciu aldosterón produkujúceho tumoru, ale morfológia nadobličiek nemusí korelovať s ich funkciou, preto odobratie vzoriek zo žíl nadobličiek, napriek invazivite a obťažnosti výkonu, považujú niektorí výskumní pracovníci za spoľahlivejšiu metódu (141, 144).

Cushingov syndróm

Hypertenzia je pri Cushingovom syndróme bežným nálezom a postihuje asi 80 % takýchto pacientov. Na syndróm často upozorňuje typický telesný habitus pacienta. Stanovenie 24-hodinovej exkrécie kortizolu v moči je najpraktickejším a najspoľahlivejším ukazovateľom vylučova-

nia kortizolu, pričom hodnota presahujúca 110 nmol (40 μ g) je vysoko suspektná pre syndróm. Diagnózu potvrdí dvojdňový dexametazónový supresný test s použitím nízkych dávok (0,5 mg dexametazónu každých 6 hodín, celkovo v 8 dávkach) alebo nočný dexametazónový supresný test (1 mg o 23:00 h). V dvojdňovom teste exkrécia kortizolu do moča vyššia ako 27 nmol (10 μ g) za deň počas druhého dňa indikuje Cushingov syndróm. To isté platí, ak plazmatická koncentrácia kortizolu presahuje 140 nmol/l (5 μ g/dl) o 08:00 h v prípade nočného testovania. Normálny výsledok z oboch supresných testov vylučuje možnosť Cushingovho syndrómu (145). Na diferencovanie rôznych foriem syndrómu treba použiť ďalšie testy a zobrazovacie metódy (146).

Koarktácia aorty

Koarktácia aorty predstavuje zriedkavú formu hypertenzie u detí a mladých dospelých osôb. Diagnóza je zrejma obvyčajne už z fyzikálneho vyšetrenia. Mezosystolický šelest, z ktorého sa časom môže stať kontinuálny, možno počuť na prednej stene hrudníka, ale aj na chrbte. Pulz na a. femoralis je oneskorený v porovnaní s pulzom na a. radialis. Hypertenziu zisťujeme na horných končatinách, sprievodným nálezom sú nízke alebo nemerateľné tlaky na nohách.

Hypertenzia indukovaná liekmi

Medzi látky alebo lieky, ktoré zvyšujú tlak krvi, patria: sladké drevko, perorálne kontraceptíva, steroidy, nesteroidné antiflogistiká, kokaín a amfetamíny, erythropoetín, cyklosporíny. Pacienta by sme sa mali v čase odoberania klinickej anamnézy na ne menovite opýtať. Užívanie liekov, ktoré môžu zvýšiť tlak krvi, by sme mali v nevyhnutných prípadoch pozorne monitorovať.

Genetická analýza

Genetická analýza ešte nemá jasné postavenie pri štandardných vyšetreniach pacientov s hypertenziou. Hoci je u hypertonikov rodinná anamnéza často pozitívna v zmysle vysokého tlaku krvi, čo svedčí o tom, že dedičnosť prispieva k patogeneze tejto poruchy, najčastejšia forma hypertenzie – esenciálna hypertenzia – má veľmi rôznorodý charakter, čo zasa poukazuje na multifaktoriálnu etiológiu a polygénové abnormality (147, 148). Odchýlky niektorých génov môžu u niektorého jedinca spôsobiť, že bude viac či menej citlivý na určitý faktor vonkajšieho prostredia (149), alebo na lieky (150). U človeka bol identifikovaný celý rad mutácií génov, kódujúcich najdôležitejšie kontrolné systémy tlaku krvi [akými sú napríklad enzým konvertujúci angiotenzín, angiotenzinogén, receptor angiotenzínu II, α -adducin a amilorid-senzitívny epitelový sodíkový kanál (ENaC)], ale ich presný význam v patogeneze esenciálnej hypertenzie nie je ešte objasnený (147, 148). Hľadanie kandidátov génových mutácií u jednotlivých hypertonikov nie je preto v súčasnosti užitočné. Vo vzácnejších monogénových formách hereditárnej hypertenzie môže byť genetická analýza prospesná v potvrdení alebo vyvrátení špecifických diagnóz. Medzi monogénové formy patria: Liddleov syndróm, spôsobený aktivovaním mutácií EnaC (151); syndróm zjavného nadbytku mineralokortikoidov v dôsledku inaktivizujúcich mutácií v gène kódujúcom enzým 11 β -hydroxysteroid dehydrogenáza 2. typu (enzým, ktorý premieňa kortizol na kortizón), čo vedie k zo-

silnej stimulácii mineralokortikoidových receptorov kortizolom (152); a glukokortikoidmi korigovateľný aldosteronizmus, ktorý má pôvod v prítomnosti hybridného génu v nadobličkovej zóna glomerulosa, ktorý kóduje jednak aldosterón-syntázu, ako aj 11 β -hydroxylázu, a pretože aktivita 11 β -hydroxylázy závisí od ACTH, má pôvod aj vo zvýšenej syntéze aldosterónu (153).

Terapeutický prístup

Kedy začať antihypertenznú liečbu

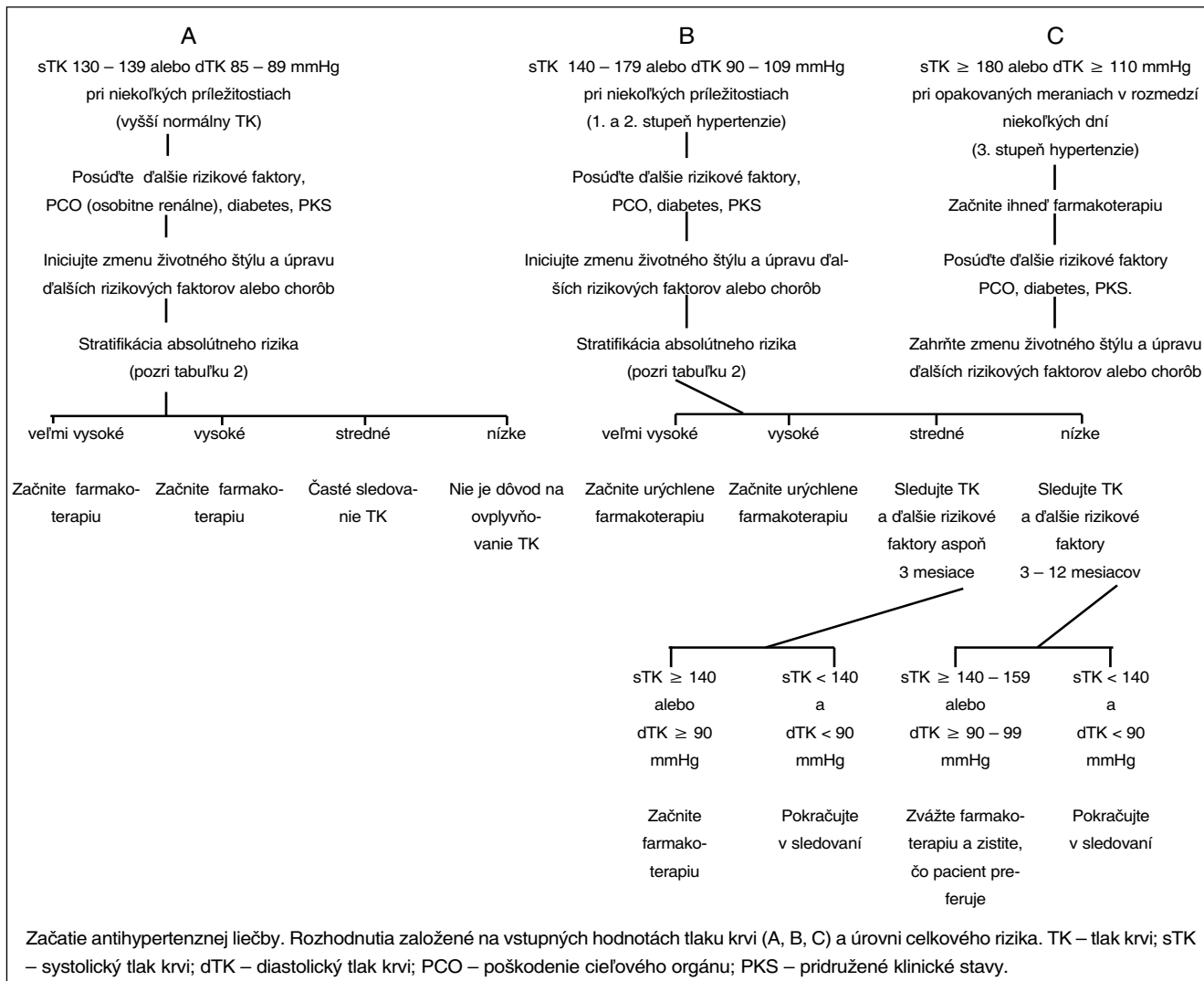
Odporúčania na začatie antihypertenznej liečby sa zakladajú na dvoch kritériách: 1. celková úroveň kardiovaskulárneho rizika, ako je uvedené v tabuľke 2; a 2. úroveň systolického a diastolického tlaku krvi (**tabuľka 1**). Celková úroveň kardiovaskulárneho rizika je najdôležitejšou indikáciou na zasiahnutie, ale nižšie, resp. vyššie hodnoty tlaku krvi sú takisto indikátormi, či už menej alebo viac dôraznými, na aplikáciu opatrení znižujúcich tlak krvi. S prihliadnutím na predchádzajúce odporúčania Európskej spoločnosti (3, 4) alebo WHO/ISH

(2) odporučené postupy zosumarizované v **obrázku 1**, sa už viac netýkajú len pacientov s 1. a 2. stupňom hypertenzie, ale sa presúvajú aj na osoby s vyšším normálnym tlakom krvi. Podrobnejšie popisujú aj to, ako postupovať u pacientov s 3. stupňom hypertenzie.

Zvažovanie prípadnej antihypertenznej liečby u osôb so systolickým tlakom krvi 130 – 139 mmHg a diastolickým tlakom krvi 85 – 89 mmHg sa zakladá na týchto aktuálnych dôkazoch:

1. V štúdií PROGRESS sa zistilo, že ak pacienti s predchádzajúcou cievnou mozgovou príhodou alebo s tranzitórnym ischemickým atakom a tlakom krvi < 140/90 mmHg zostali neliečení (placebo), majú až 17 % incidencia kardiovaskulárnych príhod počas štyroch rokov (podľa odporúčaní veľmi vysoké riziko), a ich riziko je znížené o 24 % znížením tlaku krvi
2. Podobné pozorovania u „normotenzných“ pacientov s vysokým koronárnym rizikom zaznamenala štúdia HOPE (155)

Obrázok 1



3. Klinický prieskum ABCD-Normotoniak (156) potvrdil, že diabetici 2. typu s tlakom krvi < 140/90 mmHg dokážu tiež profitovať z radikálnejšieho zníženia tlaku krvi, aspoň čo sa týka prevencie CMP a progresie proteinúrie
4. Framinghamská srdcová štúdia (Framingham Heart Study) (157) potvrdila, že u sledovaných mužov s vyšším normálnym tlakom krvi dosahuje 10-ročná incidencia kardiovaskulárnych chorôb 10 %, t. j. rozsah, ktorý patrí v týchto odporúčaniach do nízkeho prirátateľného rizika

Keďže priaznivé účinky znižovania tlaku krvi u pacientov s vyšším normálnym tlakom krvi sú doposiaľ podložené len u osôb s CMP (154), ischemickou chorobou srdca (155) a diabetom (156), antihypertenznú liečbu v rozmedzí tohto tlaku krvi možno odporúčať minimálne len vysoko rizikovým pacientom. Pozorné sledovanie tlaku krvi, bez jeho terapeutického ovplyvnenia, sa odporúča u pacientov so stredným a nízkym celkovým rizikom, ktorí by mali najviac profitovať zo zmeny životného štýlu a korigovania ďalších rizikových faktorov (napríklad fajčenia).

U pacientov s 1. a 2. stupňom hypertenzie sa znova potvrdili predchádzajúce odporúčané postupy (2), s odporúčaním kontrolných meraní hodnôt tlaku krvi pri viacerých príležitostiach, zmien v životnom štýle a stratifikácie absolútneho rizika. S antihypertenznou farmakologickou liečbou by sa nemalo vyčkávať u osôb zaradených do vysokého alebo veľmi vysokého rizika. U osôb so stredným alebo nízkym rizikom by sa však mal tlak krvi, ako aj iné kardiovaskulárne rizikové faktory, monitorovať počas dlhšieho obdobia (aspoň tri mesiace) len pri nefarmakologických podmienkach. Ak sú naďalej systolické hodnoty ≥ 140 alebo diastolické hodnoty ≥ 90 mmHg, napriek dostatočne dlhému sledovaniu, odporúča sa začať s antihypertenznou liečbou u pacientov so stredným rizikom, pričom u pacientov s nízkym rizikom (ich tlak krvi vymedzuje 1. stupeň, **tabuľka 2**) ju treba zväčšiť. Práve v tejto druhej skupine pacientov je vhodné, ak sa terapeutické rozhodovanie riadi skôr podľa toho, čo pacient uprednostňuje, a/alebo s prihliadnutím na prostriedky, ako keď jediným dôvodom na ovplyvnenie tlaku krvi sú jeho vyššie prahové hodnoty (systolická ≥ 150 alebo diastolická ≥ 95 mmHg) (2 – 4). Znižovanie tlaku krvi hypertoniakom s 1. a 2. stupňom, a s nízkym alebo stredným rizikom, je spočiatku menej rentabilné, ale pacient by mal byť informovaný, že niekoľko štúdií o antihypertenznej liečbe – predovšetkým štúdie HDFP (158) a HOT (159) – potvrdilo, a to napriek intenzívnemu zníženiu tlaku krvi, že u pacientov s počiatočným vysokým kardiovaskulárnym rizikom je reziduálne kardiovaskulárne riziko vždy vyššie ako u pacientov s počiatočným stredným rizikom. Práve toto naznačuje, že niektoré veľké kardiovaskulárne zmeny možno len ťažko zvrátiť, a že obmedzenie antihypertenznej liečby u pacientov s vysokým alebo veľmi vysokým rizikom, aj keď to prináša poskytovateľom zdravotnej starostlivosti úspory, nemôže byť pre takéhoto pacienta nikdy optimálne.

Obrázok 1 obsahuje odporúčania na začatie liečby pacientov s hypertenziou 3. stupňa. U týchto osôb by sa malo zvýšenie hodnôt tlaku krvi potvrdiť v priebehu niekoľkých dní a liečba nasadiť bez otáľania, predbežne bez potreby stanovenia absolútneho rizika (vysokého aj za neprítomnosti iných rizikových faktorov). Kompletné zhodnotenie iných rizikových faktorov, poškodenia cieľových orgánov alebo pridružených chorôb možno realizovať aj neskôr po začatí

liečby, pričom zmeny v životospráve možno odporučiť už v čase nasadenia farmakologickej kontroly.

Ciele liečby

Prvoradým cieľom liečby hypertoniakých pacientov je dosiahnuť maximálne zníženie dlhodobého celkového rizika kardiovaskulárnej morbidita a mortality. To si žiada mať pod kontrolou všetky identifikované reverzibilné rizikové faktory, vrátane fajčenia, dyslipidémie alebo diabetu, pridružené klinické stavy a samotný vysoký tlak krvi.

Čo sa týka cieľového tlaku krvi, diastolický je lepšie podložený dôkazmi ako systolický tlak krvi. Je málo takých randomizovaných klinických štúdií, ktoré navzájom porovnávajú intenzívnejšiu terapiu s menej intenzívnou [HOT (160), UKPDS (161), ABCD-HT (162), ABCD-NT (156)]. Väčšinou sa týkajú diabetikov, takže z metanalýzy týchto štúdií, aj keď hovoria vo väčšom prospech intenzívnejšieho znižovania tlaku krvi (163), nevyplýva, či to isté platí aj u nediabetikov. Jedinou štúdiou, ktorá nezahŕňa výlučne diabetikov, je štúdia HOT (160), ktorej sa nepodarilo zistiť, kvôli dosiahnutiu malého rozdielu v diastolickom tlaku krvi (2 mmHg) medzi susediacimi skupinami cieľového tlaku krvi (randomizovaných na ≤ 90 , ≤ 85 alebo ≤ 80 mmHg), významné rozdiely ohľadne rizika kardiovaskulárnych príhod (okrem infarktu myokardu). Výsledky HOT štúdie napriek tomu potvrdili, že u pacientov randomizovaných do najnižšej cieľovej skupiny (s priemerne dosiahnutou hodnotou diastolického tlaku krvi 81 mmHg) nedochádza k žiadnemu nárastu kardiovaskulárneho rizika. Hoci má analýza podskupín svoje zjavné úskalia, nedávna analýza podskupiny HOT štúdie (164) naznačuje, že krivka v tvare „J“ by sa mohla vyskytovať len u aktívnych fajčiarov. Po vyňatí fajčiarov spôsobil pokles diastolického tlaku krvi nie ani tak na hodnotu 85 mmHg, ale až v priemere na hodnotu 82 mmHg, významnú redukciu veľkých kardiovaskulárnych príhod, a to nielen u diabetikov, ale aj u pacientov s vysokým, respektíve veľmi vysokým rizikom (50 % pacientov štúdie HOT), a tiež u pacientov s predchádzajúcou ischemickou chorobou srdca, ďalej u pacientov starších ako 65 rokov a u žien. Štúdia PROGRESS (154) zistila u pacientov s anamnézou CMP, respektíve tranzitórneho ischemického ataku, že znížením tlaku krvi nie ani tak na 83 mmHg (placebová skupina), ale až na 79 mmHg (aktívne liečená skupina), má priaznivý vplyv na kardiovaskulárnu mortalitu a morbiditu. U pacientov s koronárnou chorobou štúdia HOPE (155) prišla k podobným zisteniam, hoci význam redukcie tlaku krvi bol v tejto štúdií spochybnený.

V prípade systolického tlaku krvi sa väčšine klinických štúdií nepodarilo dosiahnuť priemerné hodnoty nižšie ako 140 mmHg (165). V podskupinovej analýze štúdie HOT, ktorá demonštrovala benefit zo zníženia diastolického tlaku krvi nie ani tak ku hodnote 85 mmHg, ako ku hodnote 82 mmHg, dosahoval systolický tlak krvi v priemere hodnoty 142 – 145 mmHg, respektíve 145 – 148 mmHg (164). V štúdií PROGRESS (154) bol priaznivý vplyv dokumentovaný pri hodnotách systolického tlaku krvi 132 mmHg verus 141 mmHg, a v štúdií HOPE (155) 140 mmHg verus 142 mmHg. Napokon, ak vďaka užívaniu chlóraltalidónu verus doxazosín (166), alebo chlóraltalidónu verus lizinopril (167), je mierne väčšia redukcia cievných mozgových príhod (nedávno uverejnená v štúdií ALLHAT), spôsobená hlavne rozdielmi v systolickom tlaku krvi, údaje z ALLHAT-u sved-

čia o tom, že systolické hodnoty 134 mmHg by mohli byť bezpečnejšie ako hodnoty 136 mmHg.

V prehľade z posledného obdobia, zostaveného z klinických sledovaní viac či menej intenzívneho znižovania tlaku krvi (168) u diabetikov, sa uvádza, že pokles kardiovaskulárnej morbidity sa u radikálnejšie liečených diabetikov spája s hodnotami systolicko/diastolického tlaku krvi 144/82 mmHg v štúdií UKPDS (161), 144/81 mmHg v HOT štúdií (160, 164) a 140/77 mmHg v MICROHOPE (169). Preto je snaha docieľiť rozmedzie hodnôt 77 – 82 mmHg diastolického tlaku krvi, aby sa prekázal ich benefit. Vo väčšine pozitívnych štúdií však zostávali systolické hodnoty vyššie ako 140 mmHg. Iba dvom ABCD štúdiám sa podarilo dosiahnuť nižšie hodnoty tlaku krvi [132/78 mmHg v ABCD-HT (162) a 128/75 mmHg v ABCD-NT (156)], ale ani jedna z nich nedokázala presvedčivý vplyv intenzívnejšej liečby na kardiovaskulárne choroby [v ABCD-HT (162) sa významná redukcia dosiahla len v celkovej mortalite, a CMP v ABCD-NT (156)]. Napokon, prospektívna observačná štúdia UKPDS (170) zistila významný vzťah medzi systolickým tlakom krvi počas kontrolných vyšetrení a výskytom makro- a mikrovaskulárnych komplikácií u diabetikov, s kontinuálnym prírastkom komplikácií pri hodnotách > 120 mmHg.

V prípade pacientov s nediabetickým postihnutím obličiek sú údaje o účinkoch viac alebo menej intenzívneho znižovania tlaku krvi skromné: štúdiu HOT sa nepodarilo zistiť žiadne významné zníženie kardiovaskulárnych príhod vo vzorke pacientov s plazmatickým kreatinínom > 115 $\mu\text{mol/l}$ (> 1,3 mg/dl) (164) alebo > 133 $\mu\text{mol/l}$ (> 1,5 mg/dl) (40), keď boli vystavení viac a menej intenzívnemu znižovaniu tlaku krvi (139/82 verus 143/85 mmHg). Žiadna z týchto štúdií však nepotvrdila zvýšené kardiovaskulárne riziko z najviac zníženého tlaku krvi.

Na základe dôkazov, poskytnutých štúdiami, možno na záver odporučiť, aby tlak krvi, systolický aj diastolický, bol dôrazne znížený aspoň na hodnoty 140/90 mmHg a menej, a podľa tolerancie ich eventuálne znižovať u všetkých hypertenzných pacientov, pričom v prípade diabetikov na menej ako 130/80 mmHg (pozri nižšie). Cieľ, ktorý sa má, respektíve dá dosiahnuť, môže závisieť od preexistujúcej úrovne tlaku krvi, predovšetkým od jeho systolických hodnôt, pričom systolické hodnoty pod 140 mmHg sa nemusí vždy podať dosiahnuť, a to hlavne u starších osôb. Určené cieľové hodnoty tlaku krvi by sa nemali považovať za menej striktné v porovnaní s predchádzajúcimi odporúčaniami (2), ale za ich prispôbovnejší variant, robiac tak lekárov osobne zodpovednejších v procese rozhodovania v každom jednom prípade.

Keď sa na zhodnotenie účinnosti liečby používajú domáce alebo ambulatórne (24-hodinové) merania tlaku krvi, nesmie sa zabúdať na to, že hodnoty poskytnuté týmito metódami (v porovnaní s meraniami v ambulancii) sú nižšie v systolickej zložke v priemere aspoň o 5 – 15 mmHg a v diastolickej o 5 – 10 mmHg, hoci tieto rozdiely bývajú bežne väčšie. Ak je v ambulancii nameraný tlak krvi vysoký a javí tendenciu k poklesu na nižšie hodnoty tlaku krvi nameraného v ambulancii, ako napríklad aj na také hodnoty, ktoré sa odporúčajú ako terapeutický cieľ (65).

Zmeny v životospráve

K opatreniam v životospráve je potrebné pristúpiť vždy u všetkých pacientov, vrátane osôb s vyšším normálnym

Panel 7 Vyjadrenie stanoviska

Ciele liečby:

- Prvoradým cieľom liečby pacientov s vysokým tlakom krvi je čo najviac redukovať dlhodobé celkové riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality. K tomu treba mať pod kontrolou všetky identifikované reverzibilné rizikové faktory, vrátane fajčenia, dyslipidémie alebo diabetu, ako aj pridružené klinické stavy a samotný vysoký tlak krvi
- Na základe posledných, štúdiami podložených dôkazov, možno odporučiť, aby bol tlak krvi, systolický aj diastolický, intenzívne znížený aspoň na hodnoty 140/90 mmHg a menej, a podľa tolerancie ich rozhodne znižovať u všetkých hypertonikov, pričom v prípade diabetikov na menej ako 130/80 mmHg. Treba si však uvedomiť, že systolické hodnoty pod 140 mmHg sa nemusí vždy dať docieľiť, a to hlavne u starších osôb

tlakom krvi a pacientov, ktorí vyžadujú farmakologickú liečbu. Účelom je znížiť tlak krvi a kontrolovať iné prítomné rizikové faktory a klinické stavy. Medzi opatrenia v životospráve, ktoré sú všeobecne akceptované v znižovaní tlaku krvi alebo kardiovaskulárneho rizika, a ktoré by sa mali zväziť u všetkých pacientov, patria: 1. zanechať fajčenie; 2. redukcia hmotnosti; 3. zníženie nadmerného príjmu alkoholu; 4. fyzická námaha; 5. zníženie príjmu soli; 6. zvýšenie príjmu ovocia aj zeleniny a zníženie celkového príjmu tukov a nasýtených tukov. Zdravé stravovanie by sa malo propagovať neustále. Opatrenia v životospráve však u hypertonikov neprinesli ochranu pred kardiovaskulárnymi komplikáciami, a preto by nikdy nemali zbytočne zdržiavať začiatok farmakoterapie, predovšetkým u pacientov s vyšším rizikovým stupňom, respektíve by nemali odvádzať pacientov od podriadenia sa farmakologickej liečbe.

Zanechať fajčenie

Zanechať fajčenie je asi jediné dostatočne účinné opatrenie v životospráve vedúce k prevencii ne-kardiovaskulárnych a kardiovaskulárnych chorôb (171). Tí, ktorí prestanú fajčiť pred stredným vekom, normálne nemávajú pravdepodobnú dĺžku života nijak odlišnú oproti celoživotným nefajčiarom. Hoci je samostatný chronický efekt fajčenia na tlak krvi malý (172) a zanechanie fajčenia neznižuje tlak krvi (173), celkové kardiovaskulárne riziko je kvôli fajčeniu podstatne väčšie (171). Preto by sa hypertonikom, ktorí fajčia, malo poradiť, aby fajčenie zanechali. Okrem toho podľa niektorých údajov môže fajčenie interferovať s priaznivými účinkami niektorých antihypertenzných liekov, napríklad s β -blokátormi (174, 175), alebo môže brániť priaznivým účinkom intenzívnejšieho znižovania tlaku krvi (164). Tam, kde je to nevyhnutné, by sa mala posúdiť náhrada nikotínu (176, 177) alebo liečba buspirónom (178, 178), pretože sa pri hypertenzii javia ako bezpečné a uľahčujú zanechanie fajčenia.

Panel 8 Vyjadrenie stanoviska

Zmeny v životospráve:

- K opatreniam v životospráve treba pristúpiť, vždy a u všetkých pacientov, vrátane osôb s vyšším normálnym tlakom krvi a pacientov, ktorí vyžadujú farmakologickú liečbu. Ich účelom je znížiť tlak krvi a kontrolovať ďalšie prítomné rizikové faktory a klinické stavy
- Medzi opatrenia v životospráve, ktoré sú všeobecne akceptované v znižovaní tlaku krvi alebo kardiovaskulárneho rizika, a na ktoré treba prihliadať, patria:
 - zanechať fajčenie
 - redukcia hmotnosti
 - zníženie nadmerného príjmu alkoholu
 - fyzická námaha
 - zníženie príjmu soli
 - zvýšenie príjmu ovocia aj zeleniny a obmedzenie celkového príjmu tukov a nasýtených tukov

Striedma konzumácia alkoholu

V skupinách populácie existuje priama závislosť medzi požívaním alkoholu, úrovňou tlaku krvi a prevalenciou hypertenzie (179). Popritom je nadmerná konzumácia alkoholu spojená s vysokým rizikom mozgovej mŕtvice (180); to platí obzvlášť pre „pitie v ťahu“. Alkohol znižuje účinky antihypertenznej farmakologickej liečby, ale tento efekt sa dá aspoň čiastočne zvrátiť počas 1 – 2 týždňov zmiernením pitia o približne 80 % (181). U ťažkých alkoholikov (5 a viac bežných pohárikov denne) môže dôjsť po náhlom odňatí alkoholu k vzostupu tlaku krvi, preto je dosť pravdepodobné, že budú pri vyšetrení začiatkom týždňa diagnostikovaní ako hypertonici, ak majú zaužívané pitie cez víkend. Vzhľadom na tento fakt by sa malo hypertonicom, ktorí pijú alkohol, dôrazne poradiť, aby obmedzili svoju spotrebu na nie viac ako 20 – 30 g etanolu denne v prípade mužov, a na nie viac ako 10 – 20 g etanolu denne v prípade žien. Treba ich vystríhať, že im „pri pití v ťahu“ hrozí vyššie riziko mozgovej mŕtvice.

Redukcia hmotnosti a fyzická záťaž

Nadbytok telesného tuku znamená predispozíciu k vyššiemu tlaku krvi a hypertenzii (182). Redukcia hmotnosti znižuje tlak krvi obéznych pacientov a má priaznivý vplyv na pridružené rizikové faktory, akými sú inzulínová rezistencia, diabetes, hyperlipidémia a hypertrofia ľavej komory. Vplyv redukcie hmotnosti na zníženie tlaku krvi sa dá vystupňovať paralelným zvýšením telesnej záťaže (183), znížením konzumácie alkoholu obéznych alkoholikmi (184) a redukciami príjmu sodíka (185). Fyzická kondícia je dosť silným prediktorom kardiovaskulárnej mortality nezávisle od tlaku krvi a iných rizikových faktorov (186). Preto by sa pacientom so sedavým spôsobom života malo poradiť, aby sa začali pravidelne venovať mierne náročnému aeróbnemu tréningu, napríklad chôdzi, behu alebo plávaniu, a to v trvaní 30 – 45 minút, tri- až štyrikrát do týždňa (187). Rozsah predtréningového zhodnotenia kondície bude závisieť od intenzity tréningového programu, ďalej od

subjektívnych a objektívnych prejavov, celkového kardiovaskulárneho rizika a pridružených klinických stavov. Už mierne cvičenie dokáže znížiť systolický tlak krvi o asi 4 – 8 mmHg (188 – 190). Izometrické cvičenia, ako napríklad vzpieranie, však môžu mať presorický efekt, a preto by bolo vhodné sa im vyhnúť. Ak je hypertenzia kontrolovaná slabo, a vždy pri ťažkej hypertenzii, pacienti by sa mali odhovárať od ťažkej fyzickej námahy, alebo ju aspoň oddialiť, kým nie je nastolená adekvátna farmakologická liečba a dosiahnutý želaný efekt.

Zníženie vysokého príjmu soli a ďalšie zmeny v stravovaní

Podľa epidemiologických štúdií príjem soli v strave prispieva k vzostupu tlaku krvi a k prevalencii hypertenzie (191). Tento účinok sa uplatňuje zjavne viac pri nízkej konzumácii potravy s obsahom draslíka. Podľa randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií u pacientov s hypertenziou dochádza – pri znížení príjmu sodíka o 80 – 100 mmol (4,7 – 5,8 g) za deň, z pôvodného príjmu asi 180 mmol (10,5 g) za deň – k poklesu tlaku krvi priemerne o 4 – 6 mmHg (192) alebo aj viac, ak sa toto opatrenie kombinuje s ďalšími diétnymi radami (193), a zároveň sa posilňuje hypotenzujúci účinok farmakoterapie. Pacienti by mali byť poučení, aby si jedlá neprisoľovali, a aby sa vyhýbali zjavne slaným jedlám, predovšetkým spracovaných konzervovaním, a aby konzumovali viac jedál varených priamo z prírodných pochutín so zvýšeným obsahom draslíka. Môže pomôcť aj konzultácia s kvalifikovanými dietetikmi. Hypertonikom by sa malo tiež poradiť, aby jedli viac ovocia a zeleniny (194), ako aj viac rýb (195) a obmedzili príjem nasýtených tukov a cholesterolu. Podľa nedávnej štúdie DASH môže takáto diéta ovplyvniť aj iné kardiovaskulárne rizikové faktory a znížiť tlak krvi (196).

Farmakologická liečba

Úvod

Odporúčaným usmerneniam vo farmakologickej liečbe predchádza analýza dostupných dôkazov (tak, ako ich predkladajú rozsiahle randomizované klinické štúdie na podklade fatálnych a nefatálnych príhod) o priaznivom vplyve antihypertenznej liečby, ako aj analýza dôkazov o relatívnom benefite farmák rôznych liekových skupín. To je najpresvedčivejší typ získaných dôkazov. Je však všeobecne známe, že randomizované terapeutické štúdie založené na príhodách majú svoje limitácie. Tie obnášajú špecifické výberové kritériá randomizovaných osôb; častý výber vysokorizikových pacientov kvôli lepšej výpovednosti štúdie, takže drvivá väčšina nekomplikovaných a nízkorizikových hypertonicov je reprezentovaná málokedy. Použité terapeutické schémy sa často odchyľujú od bežnej terapeutickej praxe; prísne kontrolované štúdie zabezpečujú dôslednú compliance pacienta, určite neporovnateľnú s tou, aká býva v bežnej medicínskej praxi. Najvýznamnejším nedostatkom je nevyhnutne krátke trvanie hociktorej kontrolovanej štúdie (vo väčšine prípadov 4 – 5 rokov), kým predĺženie priemernej dĺžky života a následkom toho aj očakávané trvanie liečby, predstavuje u hypertonika stredného veku 20 – 30 rokov (34, 197). Dlhodobý terapeutický benefit a dlhodobé rozdiely medzi priaznivými účinkami rôznych liekových skupín sa

Panel 9 Vyjadrenie stanoviska

Pozitíva a negatíva randomizovaných klinických štúdií založených na príhodách:

Pozitíva (ocniteľný prínos)

- randomizácia predstavuje najbezpečnejší postup ako sa vyhnúť ovplyvneniu
- veľký počet pacientov zaručuje potenciál rozpoznať rozdiely v primárnych cieľových ukazovateľoch
- väčšina príhod použitých ako cieľové ukazovatele je presne definovaná a má klinický význam

Negatíva (nedostatky)

- výber pacientov (väčšinou ide o pacientov so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom); extrapolácia na pacientov s inou hladinou rizika je diskutabilná
- väčšina štúdií si nevytyčuje sekundárne cieľové ukazovatele
- terapeutické schémy sa často odchyľujú od bežnej terapeutickkej praxe
- compliance pacientov je v štúdiách na oveľa vyššej úrovni ako v klinickej praxi
- kontrolované randomizované štúdie trvajú 4 – 5 rokov, zatiaľ čo predpokladaná dĺžka života hypertonikov stredného veku predstavuje 20 – 30 rokov

ho poškodenia združuje s redukciami kardiovaskulárných príhod, sú prevažne nepriame, lenže existuje množstvo dôkazov, že niektoré z týchto patologických zmien majú prediktívnu hodnotu neskorších fatálnych a nefatálnych príhod (pozri vyššie). Z toho dôvodu boli zosumarizované dôkazy z významných randomizovaných štúdií o priebežných cieľových ukazovateľoch. Liečbou indukované zmeny metabolických parametrov, napríklad LDL alebo HDL cholesterolemie, kalémie, glukózovej tolerancie, vyvolanie alebo zhoršenie metabolického syndrómu alebo diabetu, aj keď sa určite nedá od nich očakávať, že zvýšia výskyt kardiovaskulárných príhod za krátke obdobie štúdie, môžu mať dopad pri dlhšom trvaní počas pacientovho života, a z tohto dôvodu sa berú do úvahy pri odhadovaní celkového kardiovaskulárneho rizika.

Štúdie, založené na morbiditných a mortalitných cieľových ukazovateľoch, porovnávajúce účinnú liečbu s placebom

Väčšina týchto konzekventných štúdií bola podrobná metaanalýzou, buď aby sa dospelo ku podrobnejším respektíve generalizovaným záverom, alebo aby sa našli odpovede pre podskupiny, na ktoré sa nedá zamerať v samostatných štúdiách (198). V **tabuľke 6** sú zhrnuté výsledky metaanalýz štúdií uskutočnených väčšinou pri systolicko-diastolickej hypertenzii (5, 199) a pri izolovanej systolickej hypertenzii u starších pacientov (200). Antihypertenzná liečba navodila významný a porovnateľný pokles kardiovaskulárnej mortality aj mortality z akejkoľvek príčiny pri oboch typoch hypertenzie. Čo sa týka mortality z definovanej príčiny, jej významný pokles postrehli Collins a spol. (5) vo fatálnej CMP (– 45 %; $p < 0,001$), ale nie v prípade fatálnej ICHS (– 11 %; NS). Mohlo by to súvisieť s vekom, pretože koronárna mortalita sa významne znížila o 26 % ($p < 0,01$) v metaanalýze starších osôb so systolicko-diastolicou hypertenziou (201). Pri oboch typoch hypertenzie sa kombinovaná fatálna aj nefatálna CMP a všetky koronárne príhody významne znížili. Kooperácia riešiteľov štúdií pre antihypertenznú liečbu (163) uskutočnila samostatnú metaanalýzu štúdií kontrolovaných placebom, v ktorých sa aktívna liečba začala blokátorom kalciových kanálov alebo ACE inhibítorom. Táto metaanalýza zistila, že pokles kardiovaskulárných cieľových ukazovateľov bol približne rovnaký ako v štúdiách s aktívnou liečbou založenou na diuretikách a β -blokátoroch.

môžu posudzovať prostredníctvom priebežných cieľových ukazovateľov (napríklad subklinických zmien orgánového poškodenia). Tieto hodnotenia však neposkytujú také významné dôkazy ako „tvrdé“ cieľové ukazovatele, akými sú napr. fatálny a nefatálny infarkt myokardu alebo mozgová mŕtvica a kardiovaskulárna mortalita, respektíve mortalita z akejkoľvek príčiny, ale niekoľko štúdií z posledného obdobia, založených na príhodách, takisto použilo „mäkšie“ cieľové ukazovatele, ako napríklad kongestívne srdcové zlyhanie (čo je zaiste klinicky dôležité, ale často založené na subjektívnej diagnóze), hospitalizácia, angína pectoris, koronárna zvyklostiam a možnosťami) atď. Dôkazy o tom, že sa ústup alebo spomalenie subklinického orgánového

Tabuľka 6 Pokles relatívneho rizika fatálnych príhod a kombinovaných fatálnych a nefatálnych príhod u hypertonikov aktívne liečených z hypertenzie verzus placebo alebo žiadna liečba

	Systolicko-diastolická hypertenzia		Izolovaná systolická hypertenzia	
	pokles rizika	p	pokles rizika	p
Mortalita				
z akejkoľvek príčiny	– 14 %	< 0,01	– 13 %	0,02
kardiovaskulárna	– 21 %	< 0,001	– 18 %	0,01
nekardiovaskulárna	– 1 %	NS		NS
Fatálne a nefatálne príhody				
mozgová mŕtvica (CMP)	– 42 %	< 0,001	– 30 %	< 0,001
koronárne	– 14 %	< 0,01	– 29 %	< 0,001

Riziko kardiovaskulárných príhod, predovšetkým v dôsledku ischemickej choroby srdca, medzi mužmi a ženami značne varíruje. Zo samostatných intervenčných štúdií nie je zrejmé, či vplyv antihypertenznej liečby na zníženie kardiovaskulárneho rizika závisí od pohlavia. Touto problematikou, zakladajúcou sa na metaanalýze údajov jednotlivých pacientov zo siedmich randomizovaných kontrolovaných štúdií (202), sa zaoberala Pracovná skupina INDANA. Celkový počet osôb bol 40 777, z čoho 49 % predstavovali muži. U mužov vychádzal pomer pravdepodobností v prospech liečby štatisticky významne pre všetky príčiny (-12% ; $p = 0,01$), pre CMP (-43% ; $p < 0,001$) a koronárnu mortalitu (-17% ; $p < 0,01$), ako aj pre všetky fatálne a nefatálne kardiovaskulárne príhody (-22% , $p = 0,001$), CMP (-34% ; $p < 0,001$) a koronárne príhody (-18% ; $p < 0,001$). U žien, v prípade ktorých bol výskyt príhod všeobecne nižší ako u mužov, vychádzal pomer pravdepodobností v prospech liečby štatisticky významne pre fatálne CMP (-29% ; $p < 0,05$) a pre kombinované fatálne aj nefatálne kardiovaskulárne príhody (-26% ; $p = 0,001$) a pre CMP (-38% ; $p < 0,001$), ale nie pre iné následky. Pomery rizík medzi liečenými a kontrolnými skupinami sa však medzi mužmi a ženami neodlišovali, nehľadiac na následky a nezistili sa ani žiadne významné interakcie medzi vplyvom jednotlivých spôsobov liečby a pohlavím, čo znamená, že pomerné zníženie kardiovaskulárneho rizika bude podobné u žien i mužov.

Len prednedávnom ďalšie štúdie poskytli doplňujúce informácie, ktoré ešte neboli zahrnuté do spomínaných metaanalýz. V štúdiu SCOPE (203) bolo 4 973 starších hypertonikov randomizovaných do ramena s kandesartanom, blokátorom receptorov angiotenzínu II, alebo do ramena s placebom. Keďže kvôli lepšej kontrole tlaku krvi bolo umožnené všetkým pacientom podávať, až na štúdiový preparát, akúkoľvek inú antihypertenznú liečbu, štúdia poslúžila ako porovnanie medzi kandesartanom a kontrolnou skupinou užívajúcou inú antihypertenznú. Redukcia tlaku krvi dopadla o niečo lepšie v skupine s kandesartanom (3,2/1,6 mmHg), v ktorej mala incidencia primárneho kombinovaného cieľového ukazovateľa (mozgová mŕtvica, infarkt myokardu, kardiovaskulárna smrť) tendenciu k miernemu poklesu (-11% ; $p = 0,19$) a sekundárny cieľový ukazovateľ nefatálnej CMP sa významne zredukoval (-28% , $p = 0,04$). Ďalšie placebo kontrolované štúdie sa zamerali na účinok blokátorov angiotenzínového receptora losartan (204) a irbesartan (205, 206) u pacientov s diabetom 2. typu a nefropatiou. Všetky štúdie prišli k záveru, že liečba týmito farmakami pôsobí renoprotektívne (pozri nižšie), ale že nebol zistený žiadny prínos v sekundárnych kardiovaskulárnych cieľových ukazovateľoch (na zhodnotenie ktorých však tieto štúdie neboli dostatočne pripravené). Z týchto nových placebo kontrolovaných štúdií možno dospieť k záveru, že znižovanie tlaku krvi blokátormi receptorov angiotenzínu II môže mať tiež svoje výhody, osobitne pri prevencii CMP a u pacientov s diabetickou nefropatiou v brzdení progresie renálneho ochorenia.

Štúdie založené na morbiditných a mortalitných cieľových ukazovateľoch porovnávajúce spôsoby liečby rozličnými liekovými skupinami

V priebehu posledných päť rokov veľa kontrolovaných randomizovaných štúdií porovnávalo antihypertenzné režimy začaté rôznymi antihypertenzívami, najčastejšie

porovnávajúc staršie (diuretiká a β -blokátory) s novšími účinnými látkami (blokátory kalciového kanála, ACE inhibítory, blokátory angiotenzínových receptorov, α -blokátory) a príležitostným porovnávaním novších tried liekov navzájom. Staessen a Wang nedávno recenzovali (214) deväť klinických štúdií (100, 167, 207 – 213) s randomizovanými 67 435 pacientmi, ktoré porovnávali blokátory kalciových kanálov so staršími farmakami. Pre žiadny z výsledných ukazovateľov posudzovaných v tejto analýze, vrátane mortality z akejkoľvek príčiny a kardiovaskulárnej mortality, všetkých kardiovaskulárnych príhod, cievných mozgových príhod, infarktov myokardu a srdcového zlyhania, nedosiahli p -hodnoty pre heterogenitu štatistickú významnosť ($0,11 \leq p \leq 0,95$). Spoločné pomery pravdepodobností, vyjadrujúce očakávaný prínos blokátorov kalciových kanálov oproti starším liekom, mali blízko k zhode a boli nevýznamné pre celkovú mortalitu (0,98, 95 % CI 0,92 – 1,03, $p = 0,42$), kardiovaskulárnu mortalitu (1,03, 95 % CI 0,95 – 1,11, $p = 0,51$), všetky kardiovaskulárne príhody (1,03, 95 % CI 0,99 – 1,08, $p = 0,15$), infarkt myokardu (1,02, 95 % CI 0,95 – 1,10, $p = 0,61$). Blokátory kalciových kanálov poskytli o niečo lepšiu ochranu pred fatálnymi a nefatálnymi cievnymi mozgovými príhodami ako staršie lieky. Pre kombináciu 9 štúdií ako celku bol pomer pravdepodobností pre CMP 0,92 (95 % CI 0,84 – 1,01, $p = 0,07$). Dosiahol formálne významnosť (0,90, 95 % CI 0,82 – 0,98, $p = 0,02$), keď CONVINC (213), rozsiahla štúdia s verapamilom, bola vylúčená. Blokátory kalciových kanálov poskytli evidentne menšiu protekciu pred srdcovým zlyhaním ako konvenčná liečba, bez ohľadu na to, či bola (1,33 95 % CI 1,22 – 1,44, $p < 0,0001$), alebo nebola (1,33 95 % CI 1,22 – 1,46, $p < 0,0001$) štúdia CONVINC zahrnutá do spoločných výpočtov.

Staessen a Wang (214) okrem toho recenzovali aj päť štúdií so 46 553 randomizovanými pacientmi, ktoré porovnávali ACE inhibítory so staršími liekmi (167, 209, 215 – 217). Spoločné pomery pravdepodobností, vyjadrujúce očakávaný prínos ACE inhibítorov oproti konvenčnej liečbe, mali blízko k zhode a boli nesignifikantné pre celkovú mortalitu (1,00 95 % CI 0,90 – 1,06, $p = 0,88$), kardiovaskulárnu mortalitu (1,2, 95 % CI 0,94 – 1,11, $p = 0,62$), všetky kardiovaskulárne príhody (1,03, 95 % CI 0,94 – 1,12, $p = 0,59$), infarkt myokardu (0,97, 95 % CI 0,90 – 1,04, $p = 0,39$) a srdcové zlyhanie (1,04, 95 % CI 0,89 – 1,22, $p = 0,64$). V porovnaní so staršími liekmi poskytli ACE inhibítory o málo menšiu ochranu pred CMP, so spoločným pomerom pravdepodobností 1,10 (95 % CI 1,01 – 1,20, $p = 0,03$). Pre mortalitu z akejkoľvek príčiny a kardiovaskulárnu mortalitu, cieвне mozgové príhody a infarkty myokardu, boli p -hodnoty pre heterogenitu medzi štúdiami s ACE inhibítormi nesignifikantné ($0,16 \leq p \leq 0,88$). Na rozdiel od toho bola heterogenita pre všetky kardiovaskulárne príhody ($p = 0,006$) a srdcové zlyhanie ($p = 0,04$) signifikantná vďaka zisteniam štúdie ALLHAT (167). V porovnaní s chlórta lidónom mali ALLHAT-pacienti s prideleným lizinoprilom väčšie riziko mozgovej mŕtvice (1,15, 95 % CI 1,02 – 1,30, $p = 0,02$), srdcového zlyhania (1,19, 95 % CI 1,07 – 1,31, $p < 0,001$), a teda aj zlúčených kardiovaskulárnych chorôb (1,10, 95 % CI 1,05 – 1,16, $p < 0,001$) (167). Podobné zistenia boli prezentované už predtým na porovnanie α -blokátora doxazosín s chlórta lidónom, ramena štúdie ALLHAT, ktoré bolo predčasne prerušené (166).

Hoci ALLHAT (167) vyčnieva ako najväčšia dvojito slepá štúdia, ktorá sa robila u hypertonikov, interpretácia jej výsledkov je ťažká z niekoľkých dôvodov, čo vysvetľuje rôznorodosť výsledkov štúdie ALLHAT, vzhľadom na výsledky ostatných štúdií:

1. V ALLHAT-e bolo 90 % pacientov v čase randomizácie už na istej antihypertenznej liečbe, najčastejšie na diuretikách; takže ALLHAT testoval pokračovanie v diuretikách verus zmenené sa liekové skupiny. Pacienti na diuretikách s latentným alebo kompenzovaným srdcovým zlyhaním odňali svoju terapiu, keď neboli randomizovaní pre chlórtaľidón
2. Dosaiahnuté systolické tlaky boli vyššie pri doxazosíne (+ 2,0 mmHg), amlodipíne (+ 1,1 mmHg) a lizinopriľe (2,3 mmHg, a 4 mmHg u Afroameričanov) ako na chlórtaľidóne. Podľa všetkého tieto faktory vysvetľujú, prečo sa Kaplanova-Meierova krivka začala vychýľovať hneď po randomizácii pre srdcové zlyhanie a približne o šesť mesiacov neskôr aj pre mozgovú mŕtvicu
3. Sympatolytíká použité na zintenzívnenie liečby (atenolol, klonidín a/alebo rezerpín podľa rozhodnutia lekára) viedli k trochu neprirodzenému liečebnému režimu, ktorý neodzrkadľuje moderný klinický prístup, obyčajne sa neodporúča, a je o ňom známe, že zosilňuje odpoveď tlaku krvi na diuretiká v oveľa väčšej miere ako na ACE inhibítory alebo α -blokátory
4. ALLHAT nezahrnul systematické hodnotenie cieľových ukazovateľov, čo čiastočne môže postihovať hodnotenie „mäkších“ cieľových ukazovateľov, ako je napríklad kongestívne srdcové zlyhanie

Napriek týmto nedostatkom ALLHAT (166, 167) podporuje, či už samostatne alebo v kombinácii s ostatnými štúdiami, výsledný poznatok, že prínos antihypertenznej liečby značne závisí od zníženia tlaku krvi, čo potvrdzujú predbežné zistenia metaanalýzy Kooperácie riešiteľov štúdií pre antihypertenznú liečbu (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration) (163) a vyjadrenie v Odporúčaniach WHO/ISH z roku 1999 (2). Tieto výsledné poznatky podporujú aj čerstvé výsledky štúdie INVEST (prezentované na stretnutí Amerického kardiologického kolégia v Chicagu roku 2003), ktoré porovnali blokátory kalciových kanálov verapamil, často kombinovaný s ACE inhibítorom (trandolapril), s β -blokátorom často kombinovaný s diuretikom, u hypertonikov s ischemickou chorobou srdca, bez zistenia žiadnych významných rozdielov ani v primárnych (smrť z akejkoľvek príčiny, nefatálny infarkt myokardu a mozgová mŕtvica), ani v sekundárnych výsledkoch.

Dve nedávne štúdie testovali novú triedu blokátorov angiotenzínových receptorov. Štúdia LIFE (218) porovnávala losartan s β -blokátorom atenololom u hypertonikov s hypertrofiou ľavej komory počas obdobia 4,8 roka v priemere a zistila významnú ($p = 0,021$) 13 % redukciu veľkých kardiovaskulárnych príhod, väčšinou vďaka významnej ($p = 0,001$) 25 % redukcii cievnych mozgových príhod. Medzi liečenými skupinami neboli rozdiely v tlaku krvi. Štúdia SCOPE (203) bola pôvodne navrhnutá ako porovnanie u starších pacientov, ktorí dostávali buď kandesartan, alebo placebo, ale keďže z etických dôvodov 85 % pacientov začínajúcich na placebe dostávalo antihypertenznú terapiu (zväčša diuretiká, β -blokátory, alebo blokátory kalciových kanálov), štúdia dopadla ako porovnanie antihypertenznej liečby s kandesartanom a bez neho. Po 3,7

roka liečby došlo k nesignifikantnej 11 % redukcii veľkých kardiovaskulárnych príhod a ku 28 % signifikantnej ($p = 0,04$) redukcii nefatálnych cievnych mozgových príhod u pacientov liečených kandesartanom, ktorí dosiahli o málo nižší tlak krvi (3,2/1,6 mmHg).

Randomizované štúdie založené na intermediárnych cieľových ukazovateľoch

Hypertrofia ľavej komory. Veľa štúdií testovalo účinky rôznych antihypertenzív na hypertrofiu ľavej komory v súvislosti s hypertenziou, väčšinou zhodnotenou echokardiograficky podľa masy ľavej komory, ale len niekoľko z nich splnilo prísne kritériá na poskytnutie spoľahlivých informácií. V konečnom dôsledku ani metaanalýzy nedokážu poskytnúť nesporné dôkazy (219, 220). Keďže štúdie u hypertonikov s hypertrofiou ľavej komory nemôžu byť kontrolované placebo, ale musia sa porovnávať aktívne spôsoby liečby, treba urobiť nábor obrovského počtu pacientov, aby dosiahli dostatočný potenciál na rozlíšenie drobných rozdielov medzi jednotlivými druhmi liečby a musia sa prijať špeciálne opatrenia, aby sa zabránilo regresii k priemeru a ovplyvniteľnosti pri popisovaní sledu snímok, ktoré nie sú zaslepené. Ani veľmi málo štúdií dodržiavajúcich tieto prísne kritériá doposiaľ neposkytlo nevyvrátené odpovede: štúdia LIVE (221) rozhodla o prevahe diuretika indapamid nad ACE inhibítorom enalapril po 12, ale nie po 6 mesiacoch; štúdie ELVERA (222), PRESERVE (223) a FOAM (224) prezentovali rovnakú regresiu s ACE inhibítormi (lizinopril, enalapril a fosinopril, v uvedenom poradí) a s blokátormi kalciových kanálov (amlodipín, nifedipín a amlodipín, v rovnakom poradí); štúdia CATCH (225) preukázala zhodnú regresiu s blokátorom angiotenzínového receptora kandesartan a s ACE inhibítorom enalapril a štúdia ELSA (226) uviedla rovnakú regresiu po jednom a štyroch rokoch s blokátorom kalciových kanálov lacidipín a s β -blokátorom atenolol. Séria porovnaní rôznych blokátorov angiotenzínových receptorov s β -blokátorom atenolol potvrdila významne väčšiu regresiu s angiotenzínovými blokátormi (227 – 229). Potvrdili sa výhodné účinky regresie hypertrofie ľavej komory, a to na základe pozorovania, že ju sprevádza zlepšenie systolickej funkcie (230). Obzvlášť významná je rozsiahla a dlhodobá (5-ročná) štúdia LIFE (218), pretože tvrdí, a to v súlade s Framinghamskými (231) údajmi a s údajmi zo štúdie HOPE (232), že väčšia regresia elektrokardiograficky stanovenej hypertrofie ľavej komory po losartane sa odzrkadľuje v poklese incidencie kardiovaskulárnych príhod. Rovnaké poznatky sa získali v podštúdií LIFE, v ktorej hypertrofia ľavej komory bola určená echokardiograficky (233), čím potvrdila predchádzajúce zistenia na menších súbороch pacientov (234, 235). Je zaujímavé, že v jednej ďalšej štúdií z posledného obdobia, porovnávajúcej losartan s atenololom [REGAAL (229)], hoci rozdiel medzi poklesmi v indexoch masy ľavej komory navodených liečbou nedosiahol štatistickú významnosť, došlo k losartanom navodenému zníženiu koncentrácie natriuretického peptidu a k jeho zvýšeniu atenololom, naznačujúce tak rozdielne účinky na poddajnosť ľavej komory. Budúce štúdie by mali preskúmať liečbou navodené účinky, pokiaľ sa dá, na indexy obsahu kolagénu alebo fibrózy v stene komory a nielen na jej samotnú masu.

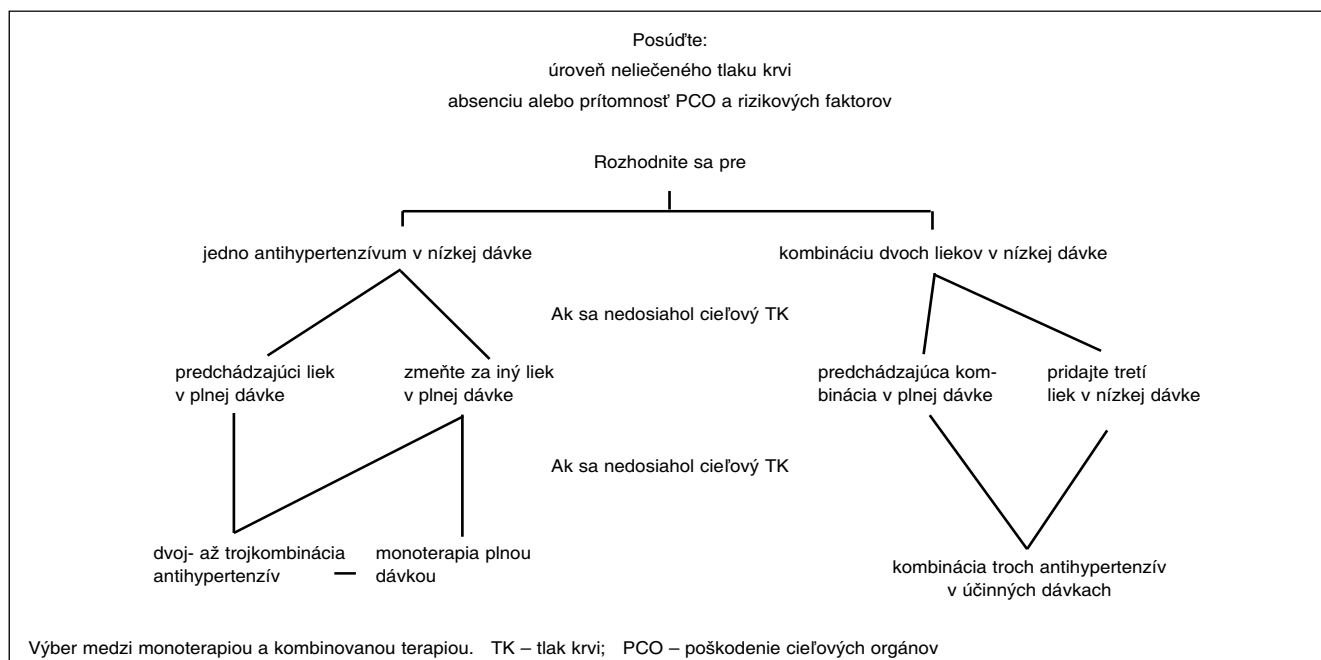
Artériová stena a ateroskleróza. Niekoľko randomizovaných štúdií porovnávalo dlhodobé (dvoj- až štvorročné) účinky rozličných antihypertenzných režimov na spoločnú hrúbku intimy a média v stene karotickej tepny. Existujú jednotné dôkazy o priaznivom ovplyvnení tohto cieľového ukazovateľa blokátormi kalciových kanálov. Placebom kontrolovaná štúdia preukázala výhody amlodipínu oproti placebo (236); tri štúdie zistili výhody kalciových blokátorov [isradipín (207), verapamil (98), nifedipín (237)] oproti liečbe diuretikami; a jedna štúdia zasa výhody blokátora kalciových kanálov lacidipín pred β -blokátorom atenolol (100). Táto štúdia [ELSA (100)] dokázala prezentovať väčší účinok lacidipínu nielen v spomalení hrubnutia intimy média v bifurkácii spoločnej karotídy, ale aj v spomalení progresie plaku až po jeho regresiu. Ešte donedávna sa zdalo, že dôkazy, týkajúce sa ACE inhibítorov, si odporujú: jedna placebo kontrolovaná štúdia nedokázala žiadny účinok ramiprilu na hrúbku intimymédia v stene spoločnej karotickej tepny (238), kým ďalšia štúdia zistila významné spomalenie progresie hrubnutia intimy média zmerané na karotickej bifurkácii a na vnútornej, ako aj spoločnej karotickej tepne (239). Len nedávno výsledky štúdie PHYLLIS zosúladiť pozorovania z oboch predchádzajúcich štúdií vyhlásením, že ACE inhibítor fosinopril bráni progresii hrubnutia karotickej intimy média, ktoré sa dá vidieť u pacientov liečených hydrochlorotiazidom, ale účinok sa obmedzuje prevažne na bifurkáciu so žiadnymi alebo len nepodstatnými zmenami v stene spoločnej karotídy (240).

Renálne funkcie. Najväčšie množstvo dôkazov sa týka renálnych funkcií u diabetických pacientov, čo sa prednedávnom prehodnocovalo (168). Analýzy štúdií s viac či menej intenzívnym znižovaním tlaku krvi, alebo s pridaním aktívnej liečby oproti placebo, zistili, že u diabetikov s pokročilou nefropatiou sa dá progresia renálnej insuficiencie spomaliť pridaním blokátora angiotenzínového receptora

[losartan (204) alebo irbesartan (205)] skôr ako placebo (s následným rozdielom 3 – 4 mmHg systolického tlaku krvi). Zhodné účinky intenzívnejšieho znižovania tlaku krvi sa zistili pri proteinúrii, tak pri významnej proteinúrii, ako aj pri mikroalbuminúrii. Podľa nedávnej revízie (168) šiestich štúdií u diabetikov, porovnávajúcich liečbu začatú rozličnými antihypertenzívami, štyri z nich [jedna s ACE inhibítorom verus β -blokátor (215); jedna s blokátorom kalciových kanálov verus diuretikum (212); a dve s ACE inhibítorom verus blokátor kalciových kanálov (156, 241)] nepotvrdili rozdiel v renoprotektívnom účinku porovnávaných preparátov, kým jedna z nich upozornila, že angiotenzínový blokátor irbesartan je výhodnejší oproti blokátoru kalciových kanálov amlodipín, čo sa týka spomaľovania rozvoja obličkovej insuficiencie (205) a druhá zasa poukázala, že angiotenzínový blokátor losartan viac znížil výskyt novej významnej proteinúrie ako β -blokátor atenolol (242). Najnovšie výsledky ALLHAT-u, štúdie s 36 % podielom diabetických pacientov, nedokázali rozpoznať rozdiely vo funkcii obličiek (ale údaje o proteinúrii a mikroalbuminúrii nie sú k dispozícii) obrovského počtu pacientov randomizovaných pre chlórthalidón, amlodipín, alebo lizinopril, pravdepodobne v dôsledku dosiahnutia veľmi dobrej kontroly tlaku krvi (134 – 136/75 mmHg) vo všetkých skupinách (167).

U pacientov s nediabetickým postihnutím obličiek nedávna metaanalýza 11 randomizovaných štúdií, porovnávajúcich antihypertenzné režimy s ACE inhibítorom aj bez neho (243), zaznamenala významne pomalšiu progresiu u pacientov s dosiahnutím tlaku krvi 139/85 mmHg, ako pri tlaku krvi 144/87 mmHg. Nie je však jasné, či by sa mal tento prínos pripísať inhibícii ACE, tak ako naznačujú autori (243), alebo dosiahnutiu nižšieho tlaku krvi. Prednedávnom ukončenej štúdiu AASK (244) sa nepodarilo zistiť žiadne ďalšie spomalenie postupu renálnej insuficiencie u hypertenzných Afroameričanov s nefrosklerózou znížením tlaku krvi na

Obrázok 2



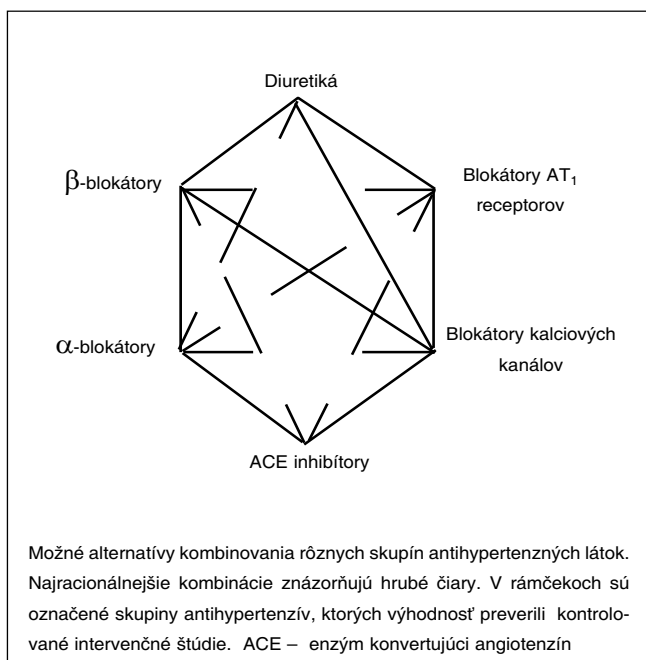
128/78 mmHg oproti tlaku krvi 141/85 mmHg, ale ACE inhibítory sa v spomaľovaní klesania glomerulárnej filtrácie javili oproti β -blokátorom (244) alebo blokátorom kalciových kanálov (245) o málo efektívnejšie. Preto u pacientov s nediabetickým renálnym postihnutím bude použitie ACE inhibítora dôležitejšie ako radikálne znižovanie tlaku krvi, pričom u diabetikov môže byť radikálna kontrola tlaku krvi rovnako dôležitá ako blokáda renín-angiotenzínového systému. Zdá sa však ako prezieravé intenzívne znižovať tlak krvi aj u pacientov s nediabetickým postihnutím obličiek.

Novovzniknutý diabetes. Štúdie, ktoré monitorovali novovzniknutý diabetes počas sledovania liečby, zaznamenali nižšiu incidencia nového diabetu, keď sa použil ACE inhibítor a nie placebo (155), keď sa použil blokátor kalciových kanálov a nie tiazidové diuretikum (212), keď sa použil ACE inhibítor a nie diuretikum alebo β -blokátory (216), a keď sa použil blokátor angiotenzínového receptora a nie β -blokátor (218, 246) alebo zvyčajná liečba (203). Štúdia ALLHAT (167) tiež uvádza nižšie incidence nového diabetu u pacientov randomizovaných pre amlodipín alebo lizinopril v porovnaní s tými, ktorí boli randomizovaní pre chlortalidón.

Terapeutická stratégia

Princípy farmakologickej liečby: monoterapia versus kombinovaná terapia. U väčšiny, ak nie u všetkých hypertonikov, by sa terapia mala začínať pozvoľne a k cieľovým hodnotám tlaku krvi by sa malo dospieť postupne v priebehu niekoľkých týždňov. Značná časť pacientov bude pravdepodobne vyžadovať kombinovanú liečbu s viac ako jedným preparátom. Podiel pacientov, vyžadujúcich kombinovanú liečbu, bude závisieť od východiskových hodnôt tlaku krvi. U prvostupňových hypertonikov bude mať monoterapia častejšiu šancu na úspech. V štúdiu ALLHAT, kde bol nábor prvo- a druhostupňových hypertonikov zväčša na monoterapii, asi 60 % pacientov na

Obrázok 3



Panel 10 Vyjadrenie stanoviska

Monoterapia verzus kombinovaná terapia:

- U väčšiny, ak nie u všetkých hypertonikov, by sa terapia mala začínať pozvoľne a k cieľovým hodnotám tlaku krvi by sa malo dospieť postupne v priebehu niekoľkých týždňov
- Na dosiahnutie cieľového tlaku krvi asi bude veľký podiel pacientov vyžadovať kombinovanú liečbu viac ako jedným prípravkom
- Podľa vstupného tlaku krvi a prítomnosti, alebo absencie komplikácií bude rozumné začať terapiu buď nízkou dávkou jedného antihypertenzíva alebo kombináciou nízkych dávok dvoch antihypertenzív
- S oboma prístupmi sa spájajú výhody aj nevýhody

monoterapii zotrvalo (167). V štúdiu HOT (160), ktorá urobila nábor druho- a tretostupňových hypertonikov po odstránení predchádzajúcej medikácie, bola monoterapia úspešná len u 25 – 40 % pacientov, podľa cieľového diastolického tlaku krvi. V štúdiách s diabetikmi bola veľká väčšina pacientov na najmenej dvoch liekoch a v dvoch nedávnych štúdiách o diabetickej nefropatii (204, 205) sa navyše vyžadovali v priemere 2,5 a 3,0 neštúdiových liekov k blokátoru angiotenzínového receptora použitému v štúdiu.

Podľa vstupného tlaku krvi a prítomnosti, respektíve absencie komplikácií bude vhodné začať terapiu buď nízkou dávkou jedného antihypertenzíva alebo kombináciou nízkych dávok dvoch antihypertenzív (**obrázok 2**). Začatie liečby kombinovanou terapiou bolo účinne testované v štúdiu VA na začiatku éry štúdií s antihypertenznou liečbou (247, 248) a v nedávnom období v štúdiu PROGRESS (154). Ak sa vyberie nízkodávková monoterapia a kontrola tlaku krvi sa nedosiahne, nasledujúcim krokom je zmena za nízkou dávkou iného preparátu alebo zvýšenie dávky pôvodne vybraného farmaka (s väčšou pravdepodobnosťou vyvolania nežiaducich účinkov), alebo prechod na kombinovanú liečbu. Ak sa liečba začala kombináciou nízkych dávok, môžu sa následne využiť vyššie kombinované dávky, alebo sa v nízkej dávke pridá tretí liek.

Výhodou začatia nízkou dávkou v monoterapii a, ak začiatková zlúčenina nie je dobre znášaná, zmena za iný prípravok prináša možnosť nájsť liek, na ktorý každý pacient osobitne zareaguje najlepšie (v zmysle účinnosti aj znášateľnosti); ale ak farmakologická genetika v budúcnosti neposkytne pomoc, postup je namáhavý a frustrujúci tak pre lekárov, ako aj pacientov, a môže viesť k zlej compliance pacienta.

Jasnou nevýhodou začatia dvoma liekmi, aj keď v ich nízkych dávkach, je to, že potenciálne vystavujeme pacienta zbytočnému lieku. Medzi výhody však patria: 1. použitím dvoch liekov s odlišnými mechanizmami účinku je pravdepodobnejšie, že tlak krvi a jeho komplikácie budú kontrolované; 2. použitím kombinácií sa môže prvý aj druhý liek podávať v rozmedzí nízkych dávok, takže je vyššia pravdepodobnosť, že nebudú mať vedľajšie účinky; 3. fixné kombinácie nízkych dávok sú dostupné v celej Európe, ale aj v ostatných častiach sveta, čo umožňuje podávanie dvoch prípravkov v jedinej

Panel 11 Vyjadrenie stanoviska

Výber antihypertenzných prípravkov:

- Kľúčové výhody antihypertenznej liečby spočívajú v samotnom znižovaní tlaku krvi
- Je tiež potvrdené, že určité liekové skupiny sa môžu niektorými svojimi účinkami alebo u špecifických skupín pacientov odlišovať
- Farmaká sa nedajú porovnávať v zmysle nežiaducich účinkov, sú iné individuálne u každého pacienta
- Hlavné skupiny antihypertenzných liekov: diuretiká, β -blokátory, blokátory kalciových kanálov, ACE inhibítory a blokátory angiotenzínových receptorov sú vhodné na začatie aj pokračovanie antihypertenznej liečby.
Dôraz na zisťovanie, ktorá skupina liekov má byť použitá ako prvá, je už pravdepodobne neaktuálny, a to kvôli potrebe použitia dvoch alebo viacerých liekov v kombinácii v snahe dosiahnuť cieľové hodnoty tlaku krvi
- Na podklade zozbieraných dôkazov bude výber liekov ovplyvnený mnohými faktormi, vrátane:
 - predchádzajúcej skúsenosti pacienta s antihypertenznými liekmi
 - ceny liekov
 - rizikového profilu, prítomnosti alebo absencie poškodenia cieľových orgánov, klinického kardiovaskulárneho alebo renálneho postihnutia alebo diabetu
 - pacientovej preferencie (compliance)

tablete a optimalizuje compliance pacienta s liečbou.

Nasledovné kombinácie dvoch liekov sa potvrdili ako efektívne a dobre tolerované (**obrázok 3**):

- diuretikum a β -blokátor
- diuretikum a ACE inhibítor alebo blokátor angiotenzínového receptora
- blokátor kalciových kanálov (dihydropyridínový) a β -blokátor
- blokátor kalciových kanálov a ACE inhibítor alebo blokátor angiotenzínového receptora
- blokátor kalciových kanálov a diuretikum
- β -blokátor a α -blokátor
- ďalšie kombinácie (napríklad s centrálné účinkujúcimi látkami, vrátane α_2 -sympatomimetík, modulátorov I_1 -imidazolínových receptorov; alebo medzi ACE inhibítormi a blokátormi angiotenzínového receptora) možno použiť v prípade potreby, a mnohé prípady si budú vyžadovať tri až štyri antihypertenzíva súčasne

Odporúča sa použitie dlhodobého pôsobiacich liekov alebo preparátov poskytujúcich 24-hodinovú účinnosť na princípe jednej dennej dávky. Výhody takejto medikácie spočívajú v zlepšení compliance pacienta s liečbou a minimalizácii kolísania tlaku krvi, čím sa snád poskytuje väčšia ochrana

pred rizikom závažných kardiovaskulárných príhod a pred rozvojom poškodenia cieľových orgánov (249, 250).

Osobitnú pozornosť treba venovať prejavom nežiaducich účinkov, aj čisto subjektívnemu diskomfortu, pretože sa z nich môže stať významný dôvod pre non-compliance. Pacientom by sa vždy mali klásť otázky ohľadne nežiaducich účinkov, a podľa nich meniť dávky alebo lieky. Niektoré nežiaduce účinky sa vyskytujú rovnako často pri všetkých zlúčeninách tej istej liekovej skupiny (napríklad kašeľ po ACE inhibítoroch), ale pri výskyte ďalších nežiaducich prejavov môžu existovať zlúčeniny tej istej skupiny, ktoré vykazujú menšiu tendenciu k ich manifestácii (napríklad medzi β -blokátormi menšia únava alebo slabší Raynaudov fenomén pri vazodilatačných zlúčeninách, z blokátorov kalciových kanálov nie je konstipácia po dihydropyridínoch, alebo nie je tachykardia z verapamilu a diltiazemu).

Výber antihypertenzíva. Početné randomizované štúdie, ktoré porovnávajú aktívnu liečbu oproti placebo a takisto tie, ktoré porovnávajú aktívne terapeutické režimy založené na rozličných látkach (pozri vyššie), jasne potvrdzujú závery predchádzajúcich odporúčaní Európskych spoločností (3, 4) a WHO/ISH (2), že hlavný prínos antihypertenznej terapie spočíva v znížení samotného tlaku krvi, zväčša nezávisle od druhu použitých liekov na zníženie tlaku krvi.

Existujú však dôkazy, že určité liekové skupiny sa môžu niektorými svojimi účinkami alebo u vymedzených skupín pacientov odlišovať. Napríklad blokátory angiotenzínových receptorov účinkujú zjavne lepšie v prevencii cievnych mozgových príhod ako β -blokátory (218) alebo bežná liečba (203), obzvlášť u pacientov s hypertrofiou ľavej komory (219) alebo u starších osôb (203); tiazidové diuretiká, či už samotné alebo v kombinácii, môžu byť výhodnejšie ako niektoré iné preparáty v prevencii kongestívneho srdcového zlyhania (212, 167); ACE inhibítory a blokátory angiotenzínových receptorov sa osvedčili v spomaľovaní progresie obličkového poškodenia u diabetikov a v prípade nediabetickej nefropatie (204 – 206, 243 – 245). Blokátory angiotenzínových receptorov sa zdajú byť účinnejšie ako β -blokátory pri regresii hypertrofiu ľavej komory (218, 227 – 229); blokátory kalciových kanálov sú preukázateľne účinnejšie ako diuretiká (98, 207, 237) alebo β -blokátory (100), a ACE inhibítory účinnejšie ako diuretiká (204) v spomaľovaní progresie karotickej aterosklerózy. Napokon, farmaká sa nedajú porovnávať v zmysle nežiaducich účinkov, sú iné individuálne u každého pacienta. Prihliadnutie na vlastnú voľbu tvorí nevyhnutnú podmienku compliance a úspechu liečby.

Preto na záver možno dodať, že hlavné skupiny antihypertenzných liekov: diuretiká, β -blokátory, blokátory kalciových kanálov, ACE inhibítory a blokátory angiotenzínových receptorov sú vhodné na začatie aj pokračovanie antihypertenznej liečby. Prerušenie jedinej štúdie, testujúcej β -blokátor [rameno s doxazosínom v štúdiu ALLHAT (166)], podrobené kritike a dôkazy, obhajujúce použitie β -blokátorov, sú skromnejšie než dôkazy o priaznivých účinkoch iných antihypertenzných látok. Napriek tomu sa môžu β -blokátory tiež brať do úvahy, predovšetkým v prípade kombinovanej terapie.

Centrálne pôsobiace látky, α_2 -sympatomimetiká a modulátory I_1 -imidazolínových receptorov môžu tiež nájsť uplatnenie v kombinovanej terapii. Dôraz na zisťovanie, ktorá skupina liekov má byť použitá ako prvá, pravdepodobne už nie je v sú-

časnosti aktuálny vzhľadom na fakt, že pre väčšinu pacientov je na dosiahnutie cieľových hodnôt tlaku krvi nevyhnutná kombinácia dvoch alebo viacerých liekov, hlavne pre tých, ktorí majú vyšší vstupný tlak krvi alebo poškodenie cieľových orgánov, alebo pridružené choroby.

Podľa dostupnej ponuky účinných látok bude voľbu liekov ovplyvňovať mnoho faktorov, vrátane:

1. predchádzajúcej, pozitívnej alebo negatívnej skúsenosti každého pacienta najmä s podanou skupinou účinných látok
2. ceny liekov, tak pre pacienta, ako aj pre poskytovateľa zdravotnej starostlivosti, hoci zvažovanie nákladov by nemalo prevažovať nad účinnosťou a znášanlivosťou u žiadneho pacienta
3. individuálneho profilu kardiovaskulárneho rizika pre každého pacienta

4. prítomnosti poškodenia cieľových orgánov, klinickej kardiovaskulárnej choroby, renálneho postihnutia a diabētu
5. prítomnosti ďalších koexistujúcich patologických stavov, ktoré buď môžu podmieňovať alebo naopak, limitovať použitie príslušnej skupiny antihypertenzných liekov
6. možnosti interakcie s liekmi podávanými v súvislosti s inými súčasnými ochoreniami

Lekár by mal po prehodnotení všetkých týchto faktorov výber liekov osobitne prispôbiť každému pacientovi a prihliadnuť na to, čo sám pacient preferuje. Indikácie a kontraindikácie špecifických liekových skupín sú prehľadne uvedené v **tabuľke 7**, a prečo za istých okolností uprednostniť niektoré terapeutické postupy pred inými, je predmetom nasledujúceho odstavca.

Tabuľka 7 Indikácie a kontraindikácie pre hlavné skupiny antihypertenzív

Trieda	Stav, ktorý opodstatňuje liečbu	Kontraindikácie	
		absolútne	relatívne
Diuretiká (tiazidy)	kongestívne srdcové zlyhanie; starší hypertonici; izolovaná systolická hypertenzia; hypertonici afrického pôvodu	dna	tehotnosť
Diuretiká (slučkové)	renálna insuficiencia; kongestívne srdcové zlyhanie		
Diuretiká (antagonisty aldosterónu)	kongestívne srdcové zlyhanie; stav po infarkte myokardu	renálne zlyhanie; hyperkalémia	
β -blokátory	angína pectoris; stav po infarkte myokardu; kongestívne srdcové zlyhanie (podľa titrácie); tehotnosť; tachyarytmie	astma; chronická obštrukčná bronchopulmonálna choroba; AV-blokáda (II. alebo III. stupňa)	periférna obliterujúca ateroskleróza; porucha glukózovej tolerancie; športovci a fyzicky aktívni pacienti
Blokátory kalciových kanálov (dihydropyridínové)	starší pacienti; izolovaná systolická hypertenzia; angína pectoris; periférne cieвне postihnutie; ateroskleróza karotíd; tehotnosť		tachyarytmie; kongestívne srdcové zlyhanie
Blokátory kalciových kanálov (verapamil, diltiazem)	angína pectoris; ateroskleróza karotíd; supraventrikulárna tachykardia	AV-blokáda (II. alebo III. stupňa); kongestívne srdcové zlyhanie	
ACE inhibítory	kongestívne srdcové zlyhanie; dysfunkcia ľavej komory; stav po infarkte myokardu; nediabetická nefropatia; nefropatia u diabetika 1. typu; proteinúria	tehotnosť; hyperkalémia; bilaterálna stenóza a. renalis	
Blokátory AT ₁ receptorov angiotenzínu II	nefropatia u diabetikov 2. typu; diabetická mikroalbuminúria; proteinúria; hypertrofia ľavej komory; kašeľ po ACE inhibítoroch	tehotnosť; hyperkalémia; bilaterálna stenóza a. renalis	
α -blokátory	hyperplázia prostaty (BHP); hyperlipidémia	ortostatická hypotenzia	kongestívne srdcové zlyhanie

AV – atrioventrikulárna; BHP – benígna hyperplázia prostaty

Panel 12 Vyjadrenie stanoviska

Antihypertenzná liečba u starších osôb:

- Z randomizovaných kontrolovaných štúdií je takmer nepochybniteľné, že starší pacienti profitujú z antihypertenznej liečby, čo sa v ich prípade prejavuje zníženou kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou, bez ohľadu na to, či majú systolicko-diastolickú hypertenziu, alebo izolovanú systolickú hypertenziu
- Začatie antihypertenznej liečby u starších pacientov by sa malo riadiť všeobecnými odporúčaniami, ale lepšie pozvoľne, a to predovšetkým u rizikových osôb
- Meranie tlaku krvi by sa malo uskutočniť aj vo vzpriamenej polohe, aby sa z liečby vyradili pacienti s výraznou posturálnou hypotenziou a aby sa posúdili posturálne účinky liečby
- Veľa starších pacientov bude mať iné rizikové faktory, poškodenie cieľových orgánov a pridružené kardiovaskulárne ochorenia, podľa ktorých by sa mal riadiť výber prvého lieku
- Veľa starších ľudí potrebuje na kontrolu tlaku krvi dva alebo viac liekov, pretože je často zložitá znížiť systolický tlak krvi pod 140 mmHg
- U osôb vo veku ≥ 80 a viac rokov nedávna metaanalýza konštatovala, že pri antihypertenznej liečbe klesá počet fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárných príhod, ale nie mortalita

Terapeutické postupy pri špeciálnych stavoch

Staršie osoby

Z randomizovaných kontrolovaných štúdií je takmer nepochybniteľné, že starší pacienti profitujú z antihypertenznej liečby, čo sa v ich prípade prejavuje zníženou kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou, bez ohľadu na to, či majú systolicko-diastolickú hypertenziu alebo izolovanú systolickú hypertenziu (199, 200). Kým štúdie u starších osôb zvyčajne zahŕňajú pacientov, ktorí majú aspoň 60 rokov, nedávna metaanalýza konštatovala, že kombinované fatálne aj nefatálne kardiovaskulárne príhody sa významne znížili aj u 80-ročných a starších účastníkov randomizovaných kontrolovaných štúdií týkajúcich sa antihypertenznej farmakoterapie, ale mortalita z akejkoľvek príčiny nebola nižšia (251). Väčšie randomizované kontrolované štúdie, porovnávajúce antihypertenznú liečbu s placebom, ale nie žiadnou liečbou, u starších pacientov so systolicko-diastolickou hypertenziou použili diuretikum alebo β -blokátor ako liečbu prvej línie (201). V štúdiách izolovanej systolickej hypertenzie medzi lieky prvej línie patrili diuretikum (14) alebo dihydropyridínový blokátor kalciového kanála (15). Liečba sa začala práve druhou liekovou skupinou v dvoch čínskych menej ortodoxných štúdiách, v jednej pri systolicko-diastolickej hypertenzii (252) a v druhej pri izolovanej systolickej hypertenzii (253). Vo všetkých uve-

dených štúdiách bola aktívna liečba výhodnejšia ako placebo alebo žiadna liečba. Ďalšie liekové skupiny sa použili len v štúdiách, v ktorých sa porovnávali novšie lieky so staršími. Štúdia STOP-2 (209) zistila, že incidencia kardiovaskulárných príhod bola u starších hypertonikov randomizovaných pre blokátor kalciových kanálov, ACE inhibítora alebo konvenčnú liečbu diuretikom a/alebo β -blokátorom podobná, pričom štúdia ALLHAT (167) prezentovala, že diuretikum, blokátor kalciových kanálov a ACE inhibítora ovplyvnili kardiovaskulárne príhody v rovnakej miere u pacientov starších ako 65 rokov. Štúdia LIFE (218) zistila, že u 55- až 80-ročných hypertonikov s potvrdenou hypertrofiou ľavej komory, blokátor angiotenzínových receptorov losartan účinnejšie redukoval kardiovaskulárne príhody, predovšetkým cieвне mozgové príhody, ako β -blokátor atenolol; a to isté platilo pre pacientov s izolovanou systolickou hypertenziou (254). Štúdia SCOPE (203) potvrdila redukcii nefatálnych cievných mozgových príhod u hypertonikov starších ako 70 rokov, liečených antihypertenzným režimom obsahujúcim blokátor angiotenzínových receptorov kandesartan, v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi antihypertenznú liečbu bez kandesartanu. Z toho vyplýva, že sa v prípade starších pacientov preukázal prínos minimálne jednej účinnej látky, reprezentujúcej niektorú z uvedených liekových skupín, t. j. β -blokátora, blokátora kalciových kanálov, ACE inhibítora, ako aj blokátora angiotenzínových receptorov. Začatie antihypertenznej liečby u starších pacientov by sa malo riadiť všeobecne odporúčanými postupmi. Veľa pacientov bude mať iné rizikové faktory, poškodenie cieľových orgánov a pridružené kardiovaskulárne ochorenia, podľa ktorých by sa mal riadiť výber prvého lieku. Popritom budú mnohí pacienti potrebovať dva alebo viac liekov na kontrolu tlaku krvi, pretože často býva problematické znížiť tlak krvi pod 140 mm Hg (165, 225). Aký je optimálny diastolický tlak krvi, je menej jasné. V jednej dôležitej post-hoc analýze riešiteľa štúdie SHEP hodnotili význam diastolického tlaku krvi počas liečby u pacientov s izolovanou systolickou hypertenziou (256). Prišli k záveru, že diastolický tlak krvi s poklesom na menej ako 70 mmHg, a osobitne s poklesom pod 60 mmHg, identifikuje vysokorizikovú skupinu, ktorá má horšiu prognózu. Títo pacienti môžu byť prehnane liečení. Budú preto potrebné ďalšie štúdie, ktoré určia, do akej miery možno znižovať diastolický tlak krvi u starších pacientov s izolovanou systolickou hypertenziou a nekontrolovaným systolickým tlakom krvi s aktívnou liečbou.

Diabetes mellitus

Prevalencia hypertenzie stúpa u pacientov s diabetes mellitus (257). Hlavné formy poruchy metabolizmu glycidov tvoria: diabetes 1. typu (deštrukcia β -buniek, ktorá zvyčajne vedie k absolútnemu nedostatku inzulínu) a diabetes 2. typu (varujúci od predominantnej inzulínovej rezistencie s relatívnym nedostatkom inzulínu až po prevažne sekrečnú poruchu s inzulínovou rezistenciou) (258). Diabetes 2. typu je suverénne najbežnejšou formou, vyskytujúcou sa 10- až 20-krát častejšie ako 1. typ (259). U hypertonikov sa často prejavuje stav známy ako „metabolický syndróm“, ktorý združuje inzulínovú rezistenciu (s konkomitantnou hyperinzulinémiou), centrálnu obezitu a charakteristickú dyslipidémiu (hypertriglyceridémia s hypo-HDL cholesterolémiou) (37, 260). Títo pacienti majú sklon k rozvoju diabetu 2. typu (261).

V prípade diabetu 1. typu hypertenzia často odzrkadľuje

vznik diabetickej nefropatie (262), zatiaľ čo veľký podiel hypertonikov má v čase diagnostikovania diabetu 2. typu ešte stále normoalbuminúriu (263). Prevalencia hypertenzie (definovanej tlakom krvi $\geq 140/90$ mmHg) u diabetikov 2. typu a normoalbuminúriou je veľmi vysoká (71 %), a ešte ďalej rastie, až na 90 %, v prítomnosti mikroalbuminúrie (264). Koexistencia hypertenzie a diabetes mellitus (či už 1. alebo 2. typu) podstatne zvyšuje riziko makrovaskulárnych komplikácií, vrátane cievej mozgovej príhody, ischemickej choroby srdca, kongestívneho srdcového zlyhania, periférnej obliterujúcej aterosklerózy a je zodpovedná za nadmernú kardiovaskulárnu mortalitu (262, 265). Prítomnosť mikroalbuminúrie je tak markerom renálneho poškodenia, ako aj indikátorom zvýšeného kardiovaskulárneho rizika (266, 267). Takisto sa potvrdilo, že hypertenzia urýchľuje rozvoj diabetickej retinopatie (268). Hodnota tlaku krvi, dosiahnutá počas liečby, významne vplýva na prognózu pacientov s diabetom. U pacientov s diabeticou nefropatiou je miera progresie renálneho postihnutia v kontinuálnom vzťahu s tlakom krvi po hodnoty 130 mmHg v systolickej zložke a 70 mmHg diastolickej (269, 270). Radikálna liečba hypertenzie chráni diabetikov 2. typu pred kardiovaskulárnymi príhodami. Ako je uvedené vyššie, primárnym cieľom antihypertenznej liečby u diabetikov by malo byť zníženie tlaku krvi pod 130/80 mmHg vždy, keď je to možné, pričom optimálny tlak krvi je najnižší, ktorý je ešte tolerovaný.

Zvyšovanie hmotnosti je kritickým faktorom vo vývoji do diabetu 2. typu (271). Kľúčovou súčasťou manažmentu je vyhnúť sa nadmernej hmotnosti všetkými prostriedkami uvedenými v predchádzajúcom texte, predovšetkým reštrikciou kalorického príjmu a znížením príjmu sodíka, keďže existuje úzka previazanosť medzi obezitou, hypertenziou, sodíkovou senzitivitou a inzulinovou rezistenciou (272).

Neuskutočnila sa žiadna významná štúdia, ktorá by zhodnotila vplyv znižovania tlaku krvi na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu u diabetikov 1. typu. Je však dobre dokladované, že antihypertenzná liečba, založená na β -blokátorech a diuretikách, spomaľuje u týchto pacientov progresiu nefropatie (273). U diabetikov s albuminúriou najlepšiu ochranu pred zhoršovaním renálnych funkcií poskytuje inhibícia ACE (274). Nie je ešte známe, či blokátory receptorov angiotenzínu II sú v tejto indikácii rovnako účinné.

V prípade diabetu 2. typu sa účinky antihypertenzných prípravkov na kardiovaskulárne komplikácie porovnávali v niekoľkých kontrolovaných randomizovaných štúdiách, ktoré sa v poslednom čase zrevidovali (168). Dôkazy o výhodnosti alebo nevýhodnosti rôznych liekových skupín sú stále neurčité a rozporuplné. Nanešťastie, väčšina porovnaní prebehla v relatívne malých štúdiách, alebo v podštúdiách rozsiahlejších štúdií, ani jedna s adekvátnym potenciálom pre testovanie kvôli očakávaniu relatívne nevýznamných rozdielov. Výhodné použitie ACE inhibítorov v prevencii zoskupených veľkých kardiovaskulárnych príhod sa obmedzuje na dve štúdie, jedna s ich porovnaním s diuretikami/ β -blokátorom (216) a druhá s blokátorom kalciových kanálov (162), respektíve na analýzu príčinné špecifických príhod, ktorej testovací potenciál vychádzal ešte horšie.

Štúdiu ALLHAT (167) sa tiež nepodarilo nájsť rozdiely v kardiovaskulárnych dôsledkoch na veľkom počte diabetikov 2. typu zahrnutých do tejto štúdie, randomizovaných pre diuretikum, blokátor kalciových kanálov, alebo ACE inhibítor. Nedávno sa potvrdilo, že blokátor receptora angiotenzínu II, losartan, priniesol významnú redukciu kardiovaskulárnych prí-

Panel 13 Vyjadrenie stanoviska

Antihypertenzná liečba u diabetikov:

- Nefarmakologické opatrenia (predovšetkým redukcia hmotnosti a príjmu soli) by sa mali podporovať u všetkých diabetikov 2. typu, nezávisle od existujúceho tlaku krvi. Tieto opatrenia môžu postačiť na normalizáciu tlaku krvi u pacientov s vyšším normálnym tlakom krvi alebo v 1. stupni hypertenzie, a je predpoklad, že sa vďaka nim zlepši kontrola tlaku krvi antihypertenzívmi
- Cieľový tlak krvi, k dosiahnutiu ktorého smerujú režimové opatrenia alebo farmakologická liečba, je nižší ako 130/80 mmHg
- Na dosiahnutie tohto cieľa sa bude pomerne často vyžadovať kombinovaná liečba
- Odporúča sa používať všetky efektívne a dobre znášané antihypertenzíva, zvyčajne aj v kombinácii
- Potvrdilo sa, že výhodné renoprotektívne účinky pochádzajú v prípade diabetu 1. typu z pravidelného zaradenia ACE inhibítora a v prípade diabetu 2. typu zo zaradenia blokátora angiotenzínových receptorov do týchto kombinácií
- U diabetikov 2. typu s vyšším normálnym tlakom krvi, ktorí môžu niekedy dosiahnuť cieľový tlak krvi monoterapiou, prvým testovaným liekom by mal byť blokátor renín-angiotenzínového systému
- Nález mikroalbuminúrie u diabetikov 1. a 2. typu je indikáciou pre antihypertenznú liečbu, v prvom rade blokátorom renín-angiotenzínového systému, bez ohľadu na hodnoty tlaku krvi

hod, kardiovaskulárnej morbidity a celkovej mortality u diabetikov, keď sa porovnával s atenololom (242). Ak sa zoberú do úvahy aj obličkové cieľové ukazovatele (pozri vyššie), prínos blokátora receptora angiotenzínu II je ešte zreteľnejší. Štúdia IDNT (205) zistila výraznejšiu redukciu renálnej insuficiencie a zlyhania použitím irbesartanu než amlodipínu, a LIFE (242) poukázal na to, že losartan znížil výskyt novej proteinúrie viac ako atenolol.

Na záver, v zmysle konsenzu, že tlak krvi u diabetikov 2. typu sa musí znížiť, kedykoľvek je to možné, na $< 130/80$ mmHg, sa javí ako racionálne odporúčanie, že treba využiť všetky efektívne a dobre znášané antihypertenzíva, zväčša v ich kombinácii. Dostupné dôkazy nasvedčujú, že ochrana obličiek môže ťažiť z pravidelného zahrnutia blokátora angiotenzínových receptorov do týchto kombinácií, a že pacientom s vyšším normálnym tlakom krvi, ktorí niekedy dosiahnu cieľové hodnoty tlaku krvi monoterapiou, by sa mal ako prvý liek nasadiť blokátor receptora angiotenzínu II. Napokon, nález mikroalbuminúrie u diabetikov 1. alebo 2. typu predstavuje indikáciu antihypertenznej liečby, predovšetkým prostredníctvom blokátora renín-angiotenzínového systému, bez ohľadu na hodnoty tlaku krvi.

Panel 14 Vyjadrenie stanoviska

Antihypertenzná liečba u pacientov s poruchou renálnych funkcií:

- Pred zavedením antihypertenznej liečby bolo postihnutie obličiek u pacientov s esenciálnou hypertenziou časté
- V ochrane obličiek u diabetikov sa predpokladajú dve zásadné podmienky:
 - prísna kontrola tlaku krvi (< 130/80 mmHg; a ešte nižšie, ak sa vyskytuje proteinúria > 1 g/deň)
 - znížiť proteinúriu na hodnoty, podľa možnosti, čo najbližšie k normálu
- Na zníženie proteinúrie sa vyžaduje použiť blokátor angiotenzínových receptorov alebo ACE inhibítor
- Na dosiahnutie cieľového tlaku krvi sa zvyčajne vyžaduje kombinovaná liečba s pridaním diuretika a blokátora kalciových kanálov
- V zabránení rozvoja nefrosklerózy alebo v jeho spomalení, je blokáda renín-angiotenzínového systému dôležitejšia ako dosiahnutie veľmi nízkeho tlaku krvi, ale dôkazy sú podložené zatiaľ len u afroamerických hypertonikov, takže budú potrebné vhodné štúdie v iných etnických skupinách. Zdá sa byť však opodstatnené, aby sa tlak krvi intenzívne znižoval u všetkých hypertonikov s poruchou renálnych funkcií
- Často sa musí posudzovať komplexné terapeutické ovplyvnenie (antihypertenzívami, statínmi, antiagreganciami, atď.) u pacientov s renálnym poškodením

Konkomitantné cerebrovaskulárne postihnutie

Dôkazy o prínose antihypertenznej liečby pre pacientov, ktorí už prekonali cievnu mozgovú príhodu alebo tranzitórny ischemický atak (v sekundárnej prevencii), neboli jednoznačné, a nemohlo byť poskytnuté žiadne definitívne odporúčanie, až kým prednedávnom neboli publikované štúdie, ktoré jasne preukázali priaznivé účinky zníženia tlaku krvi u pacientov s predchádzajúcim prekonaním kardiovaskulárnych príhod, dokonca aj v tom prípade, keď ich iniciálny tlak krvi bol v normálnom rozmedzí. Randomizovaná, dvojitoslepá, placebo kontrolovaná štúdia PATS (275) prezentovala, že u 5 665 pacientov s tranzitórnym ischemickým atakom alebo anamnézou cievnej mozgovej príhody, nespôsobiacej ťažkú neschopnosť, redukcia tlaku krvi o 5/2 mmHg liečbou diuretikami (indapamid) spôsobila pokles v incidencii celkového počtu cievnych mozgových príhod o 29 % ($p < 0,001$), s trojročným absolútnym prínosom 29 príhod na 1 000 účastníkov; výsledky boli podobné u normotonikov aj hypertonikov. Štúdia PROGRESS (The Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) (154) bola tiež navrhnutá tak, aby zistila účinky režimu znižujúceho tlak krvi u hypertonikov a non-hypertonikov s anamnézou prekonanej cievnej mozgovej príhody alebo tranzitórneho ischemického ataku (za

stabilných klinických podmienok). Aktívna liečba, ktorá pozostávala z flexibilného režimu, založeného na ACE inhibítore, s pridaním indapamidu podľa rozhodnutia ošetrojúceho lekára, redukovala recidívu cievnych mozgových príhod o 28 % ($p < 0,0001$) a incidenciu kardiovaskulárnych príhod o 26 % ($p < 0,0001$). Podobná bola aj redukcia rizika cievnych mozgových a kardiovaskulárnych príhod v podskupinách hypertonikov a normotonikov (u všetkých $p < 0,01$).

Stále sa diskutuje o tom, či sa má zvýšený tlak krvi pri akútnej cievnej mozgovej príhode znižovať a do akej miery, a ak, tak akým spôsobom. Stále je viac otázok ako odpovedí, ale štúdie prebiehajú ďalej. Prednedávnom bolo publikované stanovisko osobitnej rady ISH (276).

Konkomitantná ischemická choroba srdca a kongestívne srdcové zlyhanie

Na riziko recidivujúcej príhody u pacientov s ischemickou chorobou srdca významne vplyva úroveň tlaku krvi (277), pričom hypertenzia často predstavuje minulé alebo prítomný klinický problém u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním (278). Pritom len niekoľko štúdií porovnávalo vplyv zníženia tlaku krvi u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo s kongestívnym srdcovým zlyhaním. Štúdia HOT potvrdila signifikantnú redukciu cievnych mozgových príhod, čím nižší bol cieľový tlak krvi u hypertonikov s predchádzajúcimi prejavmi ischemickej choroby srdca, a nepotvrdila žiadnu krivku v tvare „J“ (160, 164). Nedávna štúdia INVEST demonštrovala u pacientov so známou ischemickou chorobou srdca podobnú incidenciu nových koronárnych príhod, keď boli liečení režimom založeným na verapamile (plus, prípadne aj na ACE inhibítore) alebo režimom založenom na β -blokátore (plus, prípadne aj na diuretikum).

Popri štúdií INVEST bolo u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo srdcovým zlyhaním zhodnotených mnoho bežných účinných látok na znižovanie tlaku krvi aj s inými cieľmi ako redukcia tlaku krvi. β -blokátory, ACE inhibítory a zlúčeniny antagonistujúce pôsobenie aldosterónu sa už osvedčili v liečebných schémach prevencie kardiovaskulárnych príhod a predĺženia života u pacientov po akútnom infarkte myokardu a so srdcovým zlyhaním (279 – 284), ale doteraz nikdy nebolo objasnené, koľko z výhod sa dá pripísať sprievodnému zníženiu tlaku krvi a koľko špecifickému pôsobeniu liekov (285). Veľká väčšina (80 %) účastníkov štúdie HOPE mala ischemickú chorobu srdca. U týchto pacientov navodila liečba ACE inhibítormi, pridaná k ďalšej medikácii, v porovnaní s placebom pozoruhodný pokles kardiovaskulárnych príhod a úmrtí (155), ale tu znižovanie tlaku krvi možno malo hlavnú úlohu, čo je fakt, ktorý podporuje aj nedávne zistenie štúdie ALLHAT, že podobnú incidenciu v koronárnych cieľových ukazovateľoch mali pacienti liečení tiazidovým diuretikom alebo blokátorom kalciových kanálov, alebo ACE inhibítormi (viac ako 50 % účastníkov ALLHAT-u malo anamnézu alebo prejavy aterosklerotického kardiovaskulárneho postihnutia) (167). ALLHAT tiež prezentoval výhody tiazidových diuretik oproti dihydropyridínovému blokátoru kalciových kanálov a ACE inhibítoru v prevencii kongestívneho srdcového zlyhania (167), ale táto výhodnosť diuretik nad ACE inhibítormi môže podstatne závisieť od menej dobrej kontroly tlaku krvi (predovšetkým u Afroameričanov) v skupine s ACE inhibítormi (predpisovaného podľa štúdiovej schémy bez diuretika)

(286, 287). Existujú aj údaje v prospech použitia blokátorov angiotenzínových receptorov pri kongestívnom srdcovom zlyhaní ako alternatívy k ACE inhibítorm, hlavne u pacientov netolerujúcich ACE inhibítory, alebo v kombinácii s ACE inhibítormi (288, 289). Význam blokátorov kalciových kanálov v prevencii koronárnych príhod obhájila (290) štúdia ALLHAT, ktorá zistila, že liečba dlhodobo pôsobiacim dihydroropyridínom mala rovnakú účinnosť ako iné antihypertenzné preparáty (167). Blokátory kalciových kanálov prejavili nižšiu účinnosť v prevencii kongestívneho srdcového zlyhania, ale dlhodobo pôsobiace dihydroropyridíny sa dajú použiť pri hypertenzii rezistentnej na ostatné antihypertenzíva (291).

Hypertonici s poruchou renálnych funkcií

V počiatočných štádiách esenciálnej hypertenzie dochádza k renálnej vazokonstrikcii, ktorú ešte možno zvrátiť podávaním blokátorov kalciových kanálov a ACE inhibítorm (292). V pokročilejších štádiách choroby je renálna cievná rezistencia trvale vyššia v dôsledku štrukturálnych zmien obličkových ciev (nefroskleróza). Pred zavedením antihypertenznej liečby bolo postihnutie obličiek u pacientov s primárnou hypertenziou časté. V roku 1955 Perera uvádzal v súbore 500 pacientov, ktorých sledoval až do ich smrti, prítomnosť proteinúrie v 42 % a chronického obličkového zlyhania v 18 % (293). V tomto súbore trvala priemerná dĺžka života po nástupe obličkového postihnutia údajne nie dlhšie ako 5 – 7 rokov. Ako bolo uvedené v predchádzajúcej diskusii, v ochrane obličiek u diabetikov sa predpokladajú dve zásadné podmienky: prvou je zaviesť veľmi prísnu kontrolu tlaku krvi (< 130/80 mmHg; a ešte nižšie, < 125/75 mmHg, ak sa vyskytuje proteinúria > 1 g/deň); a druhou je znížiť proteinúriu alebo albuminúriu (mikro- alebo makro) na hodnoty, podľa možnosti čo najbližšie k normálu. Na dosiahnutie tohto druhého cieľa sa vyžaduje blokáda účinkov angiotenzínu II (buď ACE inhibítorm alebo blokátorm receptora angiotenzínu II). Kvôli dosiahnutiu cieľového tlaku krvi sa často vyžaduje kombinovaná liečba aj u pacientov s vyšším normálnym tlakom krvi (168). V druhom kroku liečby sa zvyčajne odporúča pridať diuretikum (slučkové diuretikum,

ak je prítomný sérový kreatinín > 2 mg/l), ale do úvahy pripadajú aj iné kombinácie, osobitne s blokátormi kalciových kanálov. V predchádzaní rozvoja nefrosklerózy alebo v jeho spomalení je blokáda renín-angiotenzínového systému na základe údajov, získaných prinajmenej od afroamerických hypertonikov, dôležitejšia ako dosiahnutie veľmi nízkeho tlaku krvi (244), ale či toto platí aj pre spomalenie nediabetického obličkového zlyhania v iných etnických skupinách, nie je tak isté. Všeobecne sa však zdá byť opodstatnené začať antihypertenznú liečbu u pacientov (diabetikov alebo nediabetikov) so zníženými renálnymi funkciami, hlavne ak ich sprevádza proteinúria, nasadením ACE inhibítora alebo blokátora angiotenzínových receptorov, a potom, v snahe intenzívne znížiť tlak krvi, pridať ďalšie antihypertenzívum. Nedávna štúdia naznačuje, že duálna blokáda renín-angiotenzínového systému (ACE inhibítorm a blokátorm angiotenzínových receptorov) je v znižovaní tlaku krvi a proteinúrie pri pokročilom postihnutí obličiek dosť účinná (294). Často sa musí posudzovať komplexné terapeutické ovplyvnenie (antihypertenzívami, statínmi, antiagreganciami atď.) (pozri nižšie) u pacientov s renálnym poškodením, osobitne u diabetikov, v dôsledku sprievodného zvýšenia celkového kardiovaskulárneho rizika (295).

Hypertenzia v tehotenstve

Hypertenzné poruchy v tehotenstve naďalej tvoria podstatnú príčinu maternálnej, fetálnej a neonatálnej morbidity a mortality, a to nielen v menej rozvinutých, ale aj v priemyselne vyspelých krajinách. Fyziologicky dochádza k normálnemu poklesu tlaku krvi v druhom trimestri, dosahujúci primerne o 15 mmHg nižšie hodnoty ako pred tehotenstvom.

V treťom trimestri sa tlak krvi vracia na úroveň, alebo ju môže aj prekročiť, aká bola pred tehotenstvom. Takéto kolísanie sa vyskytuje u normotenzných, ako aj u predtým hypertenzných žien, a aj u tehotných s hypertenziou rozvinutou špecificky počas tehotenstva.

Definícia hypertenzie počas tehotenstva nie je jednotná (2, 296, 297). Zvyklo zahrnúť zvýšenie tlaku krvi počas druhého trimestra nad východiskové hodnoty namerané v prvom tri-

Tabuľka 8 Základné laboratórne vyšetrenia odporúčané pri monitorovaní pacientok s hypertenziou v tehotenstve

Hemoglobín a hematokrit	Hemokoncentrácia podporuje diagnózu tehotenskej hypertenzie s proteinúriou alebo bez nej. Poukazuje na závažnosť. Tieto parametre môžu byť nízke následkom hemolýzy pri veľmi ťažkom priebehu
Počet trombocytov	Nízke hodnoty <100 000 x 10 ⁹ /l môžu naznačovať spotrebu v mikrovaskulatúre. Koncentrácie korešponujú so závažnosťou a predpovedajú rýchlosť zotavenia v popôrodnom období, predovšetkým u žien s HELLP syndrómom
AST, ALT	Zvýšené sérové aktivity svedčia o hepatálnom postihnutí. Stúpajúce hodnoty odrážajú progresiu
LDH	Zvýšená aktivita v sére sa spája s hemolýzou a postihnutím pečene. Môžu odrážať stupeň závažnosti a predpovedať veľkosť potenciálu pre zotavenie sa po pôrode, osobitne u žien s HELLP syndrómom
Proteinúria (24-h zber moču)	Základné vyšetrenie na kvantifikáciu proteinúrie. Ak presahuje 2 g/deň, je opodstatnené veľmi pozorné sledovanie. Ak presahuje 3 g/deň, mal by sa zvážiť pôrod
Rozbor moču	Testy diagnostickým prúžkom pri vyšetrení proteinúrie bývajú vo významnej miere falošno-positívne a falošno-negatívne. Ak je výsledok testu diagnostickým prúžkom pozitívny (≥ 1), je potrebný 24-h zber moču na potvrdenie proteinúrie. Negatívny výsledok nevylučuje proteinúriu, predovšetkým ak je diastolický TK ≥ 90 mmHg
Kyselina močová	Zvýšené hladiny v sére pomáhajú v diferenciálnej diagnostike gestačnej hypertenzie a môžu upozorniť na závažnosť
Kreatinín	Jeho sérová koncentrácia počas tehotenstva klesá. Zvýšené hodnoty naznačujú progresiu v závažnosti hypertenzie; bude možno potrebné zhodnotenie klírens kreatinínu/24h

HELLP – hemolýza, elevované pečenevé transaminázy a trombocytopenia; AST – aspartát aminotransferáza; ALT – alanín aminotransferáza;

LDH – laktát dehydrogenáza

Panel 15 Príčiny rezistentnej hypertenzie

- Nebola supponovaná sekundárna príčina
- Zlé prispôsobenie sa terapeutickému plánu
- Pretrvávajúce užívanie látok zvyšujúcich tlak krvi
- Nedostatočná úprava životného štýlu vrátane:
 - prírastku telesnej hmotnosti
 - nadmernému príjmu alkoholu (Nota bene: „pitie v ťahoch“)
- Objemové preťaženie v dôsledku:
 - nedostatočnej diuretickej liečby
 - progredujúcej renálnej insuficiencie
 - vysokého príjmu sodíka

Príčiny nepravnej rezistentnej hypertenzie

- Hypertenzia podmienená prostredím ambulancie (hypertenzia bieleho plášt'a)
- Používanie nedostatočne širokých manžiet na objemné ramená

mestri, alebo na úroveň počas tehotenstva, ale v súčasnosti sa preferuje definícia založená na absolútnych hodnotách tlaku krvi (systolický tlak krvi ≥ 140 mmHg alebo diastolický tlak krvi ≥ 90 mmHg) (297).

Základom je potvrdiť nameranie vysokého tlaku krvi pri dvoch príležitostiach. Je dôležité aby sa zaregistrovali obe fázy IV. aj V. Korotkovových oziev. O prípadnom iniciovaní klinického pátrania a manažmente by mala rozhodnúť práve IV. fáza.

Hypertenzia v tehotenstve nepredstavuje jedinú entitu (298), ale rozlišuje sa:

- *Preexistujúca hypertenzia*, ktorá komplikuje 1–5 % tehotenstiev a je definovaná ako tlak krvi $\geq 140/90$ mmHg, ktorá sa buď vyskytovala už pred tehotenstvom, alebo sa vyvinula pred 20. gestačným týždňom a zvyčajne pretrváva viac ako 42 dní po pôrode. Môže byť spojená s proteinúriou
- *Tehotenská (gestačná) hypertenzia* je hypertenzia indukovaná tehotenstvom bez proteinúrie. Gestačná hypertenzia, spojená so signifikantnou proteinúriou (> 300 mg/l alebo > 500 mg/24 h alebo ak je vyšetrenie diagnostickým príznakom 2+ a viac), je známa pod označením *preeklampsia*. Hypertenzia sa vyvíja po 20. gestačnom týždni. Vo väčšine prípadov vymizne do 42 dní od pôrodu. Pre gestačnú hypertenziu je typická zlá perfúzia orgánov
- *Preexistujúca hypertenzia plus superponovaná gestačná hypertenzia s proteinúriou*. Preexistujúca hypertenzia spojená s ďalším zhoršovaním tlaku krvi a exkréciou bielkovín ≥ 3 g/deň v moči, zozbieranom počas 24 hodín po 20. gestačnom týždni; korešponduje s predchádzajúcou terminológiou „chronickej hypertenzie so superponovanou preeklampiou“
- *Antenatálna neklasifikovateľná hypertenzia*. Hypertenzia so systémovou manifestáciou alebo bez nej, ak bol zvýšený tlak krvi nameraný po 20. týždni gestácie. Je nevyhnutné kontrolné meranie po pôrode na 42. deň alebo neskôr. Ak hypertenzia dovtedy zanikne, stav by mal byť reklasifikovaný ako gestačná hypertenzia s proteinúriou alebo bez nej. Ak hypertenzia dovtedy nezanikne, stav by mal byť reklasifikovaný ako preexistujúca hypertenzia

Edémy sa vyskytujú až v 60 % normálnych tehotenstiev a v diagnostikovaní preeklampsie sa už viac nepoužívajú.

Hypertenzné poruchy v tehotenstve, osobitne gestačná hypertenzia s proteinúriou aj bez nej, môžu vyvolať zmeny v hematologickom, renálnom a hepatálnom profile, ktoré môžu nepriaznivo vplývať na prognózu matky a novorodenca. Základné laboratórne vyšetrenia, odporúčané pri monitorovaní pacientok s hypertenziou v tehotenstve, uvádza tabuľka 8.

Väčšina žien s preexistujúcou hypertenziou máva v tehotenstve miernu až stredne ťažkú hypertenziu (140 – 179/90 – 109 mmHg), a nízke riziko kardiovaskulárnych komplikácií vzhľadom na krátke, tehotenstvom ohraničené trvanie. Ženy s esenciálnou hypertenziou a s normálnymi renálnymi funkciami majú dobré maternálne a neonatálne výsledky, sú kandidátkami na nefarmakologickú liečbu, pretože sa nepotvrdilo, že farmakologická liečba vyúsťuje do zlepšenia neonatálnych výsledkov (299, 300).

Nefarmakologický manažment (301) sa odporúča tehotným ženám so systolickým tlakom krvi 140 – 149 mmHg alebo diastolickým tlakom krvi 90 – 99 mmHg, alebo oboch meraných v ambulantnom prostredí. V závislosti od tlaku krvi, gestačného veku a prítomnosti priradených maternálne-fetálnych rizikových faktorov, manažment pozostáva z dôsledného sledovania, obmedzenia fyzickej aktivity a istej miery pokoja na lôžku s ležaním na ľavom boku. Odporúča sa normálna diéta bez obmedzenia soli. Preventívne kroky zamerané na zníženie výskytu gestačnej hypertenzie, predovšetkým preeklampsie, zahŕňajúce suplementáciu vápnika (2g/deň) (302), rybieho oleja (303) a liečbu nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej (304) nedokázali solídne potvrdiť počítateľne očakávaný priaznivý vplyv, obzvlášť na plod. Kyselina acetylsalicylová sa však profylakticky používa u žien, ktoré majú anamnézu včasného nástupu preeklampsie (< 28 týždňov). Aj keď redukcia hmotnosti môže napomôcť redukcii tlaku krvi u negravidných žien, počas tehotenstva sa u obéznych žien neodporúča. Redukcia hmotnosti môže spôsobiť nižšiu hmotnosť novorodenca a následne spomaliť rast detí dietujúcich obéznych matiek.

Neutíchajúce spory sa vedú o význame pokračovať v podávaní antihypertenzív tehotným ženám s chronickou hypertenziou. Platí konsenzus, že farmakologická liečba počas tehotenstva je v prípade ťažkej hypertenzie opodstatnená a výhodná (305), ale liečba menej ťažkej hypertenzie je rozporuplná. Hoci by redukcia tlaku krvi mohla priniesť hypertenznej matke prospech, nižší tlak môže poškodiť perfúziu medzi maternicou a placentou a tým ohroziť vývoj plodu (306, 307). Z publikovaných štúdií pramení veľa neurčitostí ohľadne prínosu znižovania tlaku krvi u tehotných žien s preexistujúcou ľahkou hypertenziou, nakoľko tieto štúdie sú príliš malé, aby postrehli nenápadný rozdiel v redukcii pôrodných komplikácií.

Kým cieľom liečenia hypertenzie je znížiť riziko pre matku, antihypertenzne pôsobiace látky musia byť vybrané tak, aby boli účinné a bezpečné pre plod (308, 309). Systolický TK ≥ 170 alebo diastolický TK ≥ 110 mmHg by sa mal u gravidnej ženy považovať za akútny stav, a preto je hospitalizácia životne dôležitá. Treba zväziť farmakologickú liečbu intravenóznym labetalolom, alebo perorálnym podaním metyldopy, respektíve nifedipínu. S intravenóznym hydralazínom by sa už nemalo rátať ako s liekom voľby, pretože jeho použitie sa dáva do súvislosti s väčšími perinatálnymi nežiaducimi

účinkami, než bývajú pri iných liekoch (310). Inak, hraničný prah, pri ktorom sa začína antihypertenzná liečba, tvorí pre systolický TK 140 mmHg alebo diastolický TK 90 mmHg, a to u žien s tehotenskou hypertenziou bez proteinúrie, alebo s preexistujúcou hypertenziou pred 28. gestačným týždňom. Ďalej u tých, ktoré majú gestačnú hypertenziu a proteinúriu alebo symptómy v ktoromkoľvek období tehotenstva, ako aj u žien s preexistujúcou hypertenziou a stavmi vyplývajúcimi z poškodenia cieľových orgánov. Tento hraničný prah platí tiež v prípade tehotných žien, ktoré majú preexistujúcu hypertenziu a superponovanú gestačnú hypertenziu. Prahové hodnoty sú za iných okolností pre systolický TK 150 mmHg a diastolický TK 95 mmHg. Pre nie ťažkú hypertenziu sú metyldopa, labetalol, blokátory kalciových kanálov a β -blokátory liekmi voľby. β -blokátory sa zdajú menej efektívne ako blokátory kalciových kanálov (310). Blokátory kalciových kanálov by sa však nemali podávať súčasne s magneziumsulfátom (kvôli riziku hypotenzie pri potenciálnom synergizme). Počas tehotenstva by sa nemali podávať ACE-inhibítory a blokátory receptora pre angiotenzín II. Plazmatický objem je pri preeklampsii znížený; diuretiká preto nie sú vhodné, ak nedošlo k oligúrii. Osvedčila sa účinnosť magneziumsulfátu ($MgSO_4$) i. v. v prevencii a liečbe eklampsie (311). Indukcia pôrodu sa odporúča pri gestačnej hypertenzii s proteinúriou a vedľajšími príznakmi, akými sú zrakové poruchy, koagulačné odchýlky alebo distres plodu.

Dojčenie nezvyšuje tlak krvi pridávajúcej matky. Všetky antihypertenzné látky, ktoré užíva matka, sa vylučujú do materského mlieka. Väčšina z antihypertenzív sa v ňom nachádza vo veľmi nízkych koncentráciách, okrem propranololu a nifedipínu, ktorých koncentrácie v materskom mlieku sú podobné ako plazma matky.

Rezistentná hypertenzia

Hypertenzia môže byť označená ako rezistentná na liečbu, alebo refraktérna, keď sa v terapeutickom pláne venuje pozornosť opatreniam v životospráve a predpisujú sa najmenej tri lieky v adekvátnych dávkach, ale napriek tomu sa nedarí dostatočne znížiť systolický ani diastolický tlak krvi. V takejto situácii by sa mala zvážiť konzultácia odborného lekára, pretože o rezistentnej hypertenzii je známe, že sa spája s poškodením cieľových orgánov (312).

Existuje veľa dôvodov pre rezistenciu na liečbu, vrátane prípadov nepravnej hypertenzie, ako je hypertenzie podmienenej prostredím ambulancie (hypertenzia bieleho plášťa), alebo ak sa pri meraní tlaku krvi zanedbáva používanie širokej manžety na objemné ramená. Jednou z najvýznamnejších príčin refraktérnej hypertenzie je zlá compliance, alebo neprispôbenie sa liečbe, a za týchto okolností, keď už nič iné nepomáha, môže byť užitočné, ak sa pod prísny lekársky dohľadom vysadí kompletná farmakologická liečba. Nový začiatok s novým a jednoduchším režimom môže napomôcť prekonať tento začarovaný kruh.

Liečba sprievodných rizikových faktorov

Hypolipidemiká

Dve štúdie – ALLHAT (313) a ASCOT (314) – vyhodnotili prednadvýhodou spojené s užívaním statínov, osobit-

Panel 16 Vyjadrenie stanoviska Liečba sprievodných rizikových faktorov

Hypolipidemiká

- Všetci pacienti až do veku najmenej 80 rokov, ktorí majú celkový cholesterol $> 3,5$ mmol/l (135 mg/dl) a aktívnu ischemickú chorobu srdca, obliterujúcu aterosklerózu, dlhotrvajúci diabetes 2. typu, alebo prekonalni ischemickú cievnu mozgovú príhodu, by mali dostávať hypolipidemickú liečbu so statínom
- Pacienti bez manifestácie kardiovaskulárnej choroby alebo s nedávnym vznikom diabetu, ktorých odhadované 10-ročné kardiovaskulárne riziko je ≥ 20 % („vysoké“ riziko, pozri v tabuľke 2), by mali tiež dostávať statín, ak je ich celkový cholesterol $> 3,5$ mmol/l (135 mg/dl)

Antiagregačná liečba

- Antiagregačnú liečbu, hlavne nízkou dávkou kys. acetylsalicylovej, treba predpisovať pacientom s predchádzajúcimi kardiovaskulárnymi príhodami, nakoľko preukázateľne znižuje riziko cievnej mozgovej príhody a infarktu myokardu (za predpokladu, že pacienti nemajú vysoké riziko krvácania)
- U hypertonikov sú výhodné malé dávky kys. acetylsalicylovej (redukcia infarktov myokardu prevažuje nad rizikom excesívneho krvácania) u pacientov nad 50 rokov s už ľahkým zvýšením sérového kreatinínu, alebo s 10-ročným celkovým kardiovaskulárnym rizikom ≥ 20 % („vysoké“ riziko, pozri v tabuľke 2)
- U hypertonikov by mala podávanie nízkej dávky kys. acetylsalicylovej predchádzať dôsledná kontrola tlaku krvi

ne u pacientov s hypertenziou. Týmto novým štúdiovým výsledkom predchádzali údaje z iných randomizovaných kontrolovaných štúdií, pochádzajúce z analýzy podskupín hypertonikov v hypolipidemických prieskumoch sekundárnej (315, 318) a primárnej prevencie (319, 320), a z najväčšej statínovej štúdie – Heart Protection Study (HPS) (321). HPS zahrnila 20 000 pacientov, z ktorých väčšina mala stanovené cievne ochorenie. V HPS bolo 41 % hypertonikov, ale v štúdiu PROSPER (322) bolo 62 % starších pacientov hypertonikov. Táto štúdia, podobne ako HPS, zahrnila pacientov s potvrdeným cievnym ochorením. Analýzy hypertenzných podskupín z týchto štúdií prezentujú, že prínos hyperlipidemickej liečby – predovšetkým statínmi – je v zmysle prevencie veľkých koronárnych príhod u hypertonikov aj normotonikov podobný. Pomerne prekvapujúcim zistením bolo, a to z pohľadu limitovaného epidemiologického vzťahu medzi hladinami cholesterolémie a rizikom cievnych mozgových príhod (323), že riziko cievnej mozgovej príhody v statínových štúdiách sa zredukovalo priemerne o 15 a 30 % v podmienkach primárnej a sekundárnej prevencie (324).

Štúdia ALLHAT porovnávala vplyv podávania pravekstatínu 40 mg/deň v bežnej starostlivosti u viac ako

10 000 hypertonikov, z ktorých 14 % malo potvrdené vaskulárne ochorenie (313). Rozdielny účinok pravastatínu na celkový a LDL cholesterol (11 % a 17 %) bol menší, ako sa očakávalo v dôsledku rozšíreného podávania statínov v skupine základnej starostlivosti a bol spojený s malým, nesignifikantným poklesom o 9 % fatálnej ischemickej choroby srdca a nefatálneho infarktu myokardu a poklesom fatálnej a nefatálnej cievnej mozgovej príhody o 9 %. Nebol zjavný žiadny vplyv na mortalitu z akejkoľvek príčiny, čo bol primárny cieľový ukazovateľ štúdie (313). Na rozdiel od toho štúdia ASCOT (314), ktorá zoskupila tiež vyše 10 000 hypertonikov, zistila v porovnaní s placebom vysoko signifikantné kardiovaskulárne prínosy (redukcia o 36 % v primárnych cieľových ukazovateľoch celkovej ischemickej choroby srdca a nefatálneho infarktu myokardu a redukciu o 27 % fatálnych a nefatálnych cievnych mozgových príhod) spojené s podávaním atorvastatínu v dávke 10 mg/deň pacientom s celkovým cholesterolom $\leq 6,5$ mmol/l (314). Zjavný rozdiel v účinku pozorovaného v štúdiách ALLHAT a ASCOT pravdepodobne odráža väčší relatívny rozdiel v celkovom a LDL cholesterole, ktorý sa dosiahol medzi aktívne liečenými skupinami v ASCOT-e. Napriek uznaniu, že choroba má svoje pokračovanie z primárnej do sekundárnej prevencie, kvôli prehľadnosti sa odporúčania o používaní hypolipidemickej liečby u pacientov s hypertenziou dajú rozdeliť medzi tie, ktoré sa týkajú osobitne sekundárnej a osobitne primárnej prevencie.

Sekundárna prevencia. Na základe výsledkov HPS (321) všetci pacienti až do veku najmenej 80 rokov, ktorí majú celkový cholesterol $> 3,5$ mmol/l (135 mg/dl) a aktívnu ischemickú chorobu srdca, periférnu artériovú obliterujúcu aterosklerózu alebo prekonalni ischemickú cievnu mozgovú príhodu, by mali dostávať hypolipidemicкую liečbu so statínom. Vzhľadom na vysokú frekvenciu koronárnych príhod pozorovaných u mnohých diabetikov 2. typu (321), a vysokej dlho- a krátkodobej úmrtnosti u týchto pacientov (325), sa odporúča, aby diabetici 2. typu – diagnostikovaní pred viac ako 10 rokmi, a/alebo ktorí majú 50 rokov a viac – boli považovaní v zmysle znižovania lipidov za „rizikové ekvivalenty ischemickej choroby srdca“ (326), a preto by mali byť liečení v rámci sekundárnej prevencie. U ostatných pacientov s diabetom 2. typu by sa malo postupovať v súlade s pravidlami primárnej prevencie. Liečba by mala byť titrovaná tak, aby sa znížil celkový alebo LDL cholesterol o 30, respektíve 40 %, a na $< 4,0$ mmol/l (155 mg/dl), respektíve na $< 2,0$ mmol/l (77 mg/dl), podľa väčšej redukcie ktoréhokoľvek z nich.

Primárna prevencia. Použitie statínov by sa malo zakladať na výsledkoch vyšetrenia celkového rizikového skóre (pozri vyššie). Randomizované, placebo kontrolované štúdie potvrdili významné priaznivé účinky liečby statínmi u dospelých normotonikov a hypertonikov s priemerným 10-ročným kardiovaskulárnym rizikom ako nízke – 6 % (320). V niekoľkých európskych krajinách sa väčšina dospelého obyvateľstva vo veku 40 rokov nachádza v 6 % alebo vyššom 10-ročnom riziku ischemickej choroby srdca, čo v konečnom dôsledku nie je finančne únosné a ani celkom predstaviteľné, aby sa liečili všetci ľudia na uvedenej úrovni rizika. HPS (321) zahrnula len 1 % pacientov, ktorí boli hypertenzní, ale nemali ani anamnézu kardiovaskulárných príhod, aktívne

vaskulárne ochorenie, a/alebo diabetes, takže nemôže slúžiť ako silná databáza, od ktorej by sa odvíjali odporúčania pre primárnu prevenciu kardiovaskulárných chorôb u hypertonikov. Z pohľadu štúdie ASCOT (314) a ďalších súčasných údajov poskytnutých štúdiou (320) sa však javí ako opodstatnené liečiť – statínom – všetkých takých pacientov aspoň do veku 80 rokov s celkovým cholesterolom $> 3,5$ mmol/l (135 mg/dl), ktorí majú odhadované 10-ročné kardiovaskulárne riziko 20 % a viac (pozri vyššie). Je potrebné uvedomiť si, že predchádzajúce európske odporúčania (4), schvaľujúce prahovú hodnotu celkového cholesterolu > 5 mmol/l (193 mg/dl), sa dostali do bežnej praxe, v dôsledku toho by sa mohlo diskutovať, že už nemá veľký zmysel vytvárať radikálnejšie terapeutické odporúčania. S vedomím pokroku na základe dôkazov tieto odporúčania znížili prahové a cieľové hodnoty v hypolipidemickej liečbe.

Cieľové hodnoty by mali byť ako v sekundárnej prevencii. Veľká väčšina pacientov dosiahne odporúčané cieľové hodnoty celkového cholesterolu alebo LDL cholesterolu použitím primeranej dávky niektorého zo statínových preparátov v kombinácii s nefarmakologickými opatreniami (327). V prípade pacientov, u ktorých sa nedosiahnu cieľové hodnoty, alebo ktorých hladiny HDL cholesterolu alebo triglyceridov zostávajú naďalej abnormálne (napríklad $< 1,0$ mmol/l a $> 2,3$ mmol/l) aj napriek normalizácii LDL cholesterolu, pripadá do úvahy ich odkázanie lipidológovi so zväznením pridania fibrátu alebo inej terapie. Ešte sa uvidí, či je u týchto pacientov, ako aj mnohých diabetikov 2. typu, ktorých primárna dyslipidémia spočíva v hypo-HDL cholesterolémii a hypertriglyceridémii, použitie fibrátov výhodnejšie ako statínov. Do potvrdenia budúcnosťou by však mali statíny naďalej v primeraných dávkach aj u týchto pacientov predstavovať liečbu voľby.

Antiagregačná liečba

Antiagregačná liečba, predovšetkým nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej (ASA), sa osvedčili v redukcii rizika cievnej mozgovej príhody a infarktu myokardu, ak sa podávali pacientom s predchádzajúcimi kardiovaskulárnymi príhodami alebo pri vysokom kardiovaskulárnom riziku (328). Potvrdenie o priaznivých, prípadne škodlivých účinkoch podávania malej dávky ASA hypertonikom priniesla štúdia HOT (160), ktorá prezentovala signifikantný pokles veľkých kardiovaskulárných príhod o 15 % a pokles infarktov myokardu o 36 %, bez žiadneho vplyvu na cievnu mozgovú príhodu (ale nebolo zaznamenané ani zvýšenie rizika intracerebrálnej hemorágie). Tieto priaznivé účinky však sprevádzalo o 65 % vyššie riziko veľkých hemoragických udalostí. Z podskupinovej analýzy údajov HOT štúdie (329) vyplýva, ktoré skupiny hypertonikov majú väčšiu pravdepodobnosť absolútnych výhod než škôd. Pacienti so sérovým kreatinínom > 115 μ mol/l ($> 1,3$ mg/dl) mali významne väčšiu redukciu kardiovaskulárných príhod a infarktu myokardu (-13 a -7 príhod/1 000 pacientov/rok), pričom riziko krvácania sa medzi podskupinami signifikantne neodlišovalo (1 – 2 krvácania/1 000 pacientov/rok). Popri pacientoch s vyšším kreatinínom sa našla prijateľná rovnováha medzi priaznivými a škodlivými účinkami ASA v podskupinách pacientov s vyšším celkovým východiskovým rizikom a s vyšším

východiskovým systolickým alebo diastolickým tlakom krvi (prospech, -3,1 až -3,3 kardiovaskulárnych príhod; neprospech, 1,0 - 1,4 krvácaní/1000 pacientov/rok). Tieto pozorovania sú v súlade so zisteniami dvoch nedávnych metaanalýz štúdií v primárnej prevencii, zahŕňajúcich aj nehypertnikov (330, 331).

Možno konštatovať, že použitie nízkych dávok ASA u hypertnikov s mierne zvýšeným sérovým kreatinínom sa jednoznačne odporúča, a stojí za to zvážiť podávanie nízkych dávok ASA aj hypertnikom vo veku nad 50 rokov s vysokým alebo veľmi vysokým celkovým kardiovaskulárnym rizikom, alebo ak mali iniciálne vysoké hodnoty tlaku krvi. Je potrebné zdôrazniť, že výhody ASA sa pozorovali aj u pacientov s veľmi dobrou kontrolou tlaku krvi (prakticky všetci pacienti v štúdiu HOT mali diastolický tlak krvi ≤ 90 mmHg), a je možné, že dobrá kontrola tlaku krvi pomohla vyhnúť sa prírastku intracerebrálneho krvácania. Preto by sa ASA mala predpisovať až po dosiahnutí dostatočne účinnej kontroly tlaku krvi.

Kontrola glykémie

Hladiny glykémie nalačno alebo hemoglobínu A_{1c} (HbA_{1c}) tesne nad referenčným rozsahom sa spájajú so zvýšením kardiovaskulárneho rizika (332-334). V odpovedi na zlepšenie kontroly glykémie možno preto očakávať redukcii kardiovaskulárnych príhod. Aj keď u diabetikov 1. typu intenzívna starostlivosť (reprezentovaná priemerným HbA_{1c} 7 %) nie je v prevencii makrovaskulárnych komplikácií zjavne lepšia ako štandardná starostlivosť (reprezentovaná priemerným HbA_{1c} 9 %), predsa len významne znižuje rýchlosť a progresiu mikrovaskulárnych komplikácií (retinopatie, nefropatie, neuropatie) (335). Hypertnici s diabetom 2. typu takisto profitujú z intenzívnej kontroly glykémie, a to hlavne v zmysle mikrovaskulárnych komplikácií (334). Existuje priama závislosť medzi týmito komplikáciami a priemerným HbA_{1c} , bez akéhokoľvek určenia prahových hodnôt HbA_{1c} , pod ktorými už riziko ďalej neklesá. Cieľové terapeutické hodnoty sa stanovili na $\leq 6,0$ mmol/l (110 mg/dl) pre plazmatickú preprandiálnu glykémiu (priemer z niekoľkých meraní) a na $\leq 6,5$ % pre HbA_{1c} (336).

Kontrolné sledovanie

To, ako často má pacient prichádzať na kontrolné vyšetrenia, bude závisieť od kategórie jeho všeobecného rizika ako i TK. Keď sa už raz podarí dosiahnuť terapeutické ciele, vrátane kontroly ostatných rizikových faktorov a cieľový tlak krvi, môže sa frekvencia kontrolných vyšetrení podstatne zredukovať, tým skôr, ak sa pacient získa pre vlastné meranie si tlaku krvi v domácich podmienkach. Nové technické možnosti pre tele-transmisiu domácich hodnôt tlaku krvi do ambulancie lekára môžu ešte lepšie zabezpečiť efektívne sledovanie. Pacientov s profilom nízkeho rizika a ľahkými stupňami elevácie tlaku krvi (vyšší normálny alebo I. stupeň), s tlakom krvi kontrolovaným jediným liekom, možno vidieť raz za polroka. Je dôležité, aby pacient bez farmakologickej liečby chápal potrebu monitorovania a kontrolných vyšetrení a opakovaného prehodnocovania indikácie farmakologickej liečby. V zložitejších prípadoch je potrebné pacienta vídať častejšie. Ak sa terapeutické ciele, vrátane kontroly tlaku krvi, nedosiahli v priebehu 6 mesiacov, mal by ošetrojúci lekár zvážiť odoslanie pacienta ku hypertenziológovi. Antihypertenzná

liečba je zvyčajne na celý život. Ak si pacienti, ktorí boli správne diagnostikovaní ako hypertnici, prerušia liečbu, zvyčajne dôjde, skôr či neskôr, k návratu tlaku krvi k hodnotám pred liečbou. Po dostatočne dlhej kontrole tlaku krvi existuje však aj možnosť pristúpiť k postupnej a opatrnej redukcii dávok alebo počtu použitých liekov, a to najskôr u pacientov, ktorí prísne dodržiavajú primeranú životosprávu (nefarmakologické opatrenia) za prísnej kontroly TK.

Uplatnenie odporúčaní: Uzavretie medzery medzi odporúčaniami odborníkov a nedostatočnou kontrolou tlaku krvi v medicínskej praxi

Napriek veľkej snahe diagnostikovať a liečiť hypertenziu, tento stav zostáva naďalej celosvetovo hlavnou príčinou kardiovaskulárnej morbidity a mortality (337), pričom sa len zriedka dosiahnu cieľové hodnoty tlaku krvi (9, 255, 338 - 340). Preto by bolo veľmi vítané, keby sa toto nedostatočné poskytovanie starostlivosti zlepšilo. Zvyšujúci sa počet klinických štúdií dovoľuje formulovať odporúčania v oblasti hypertenzie s cieľom zabezpečiť efektívny postup. Dostupnosť týchto usmernení by nemala pomôcť len lekárovi pri rozhodovaní sa v každodennej praxi, ale tiež upozorniť zdravotnícke inštitúcie vo všetkých krajinách na kritické miesta a na ich posúdenie tak, aby sa skvalitnil manažment hypertenzie. Doteraz nazbierané skúsenosti nasvedčujú, že dosah odporúčaní na zmeny v klinickej praxi je pomerne malý (341). Pre úspešnú aplikáciu odporúčaní sú potrebné viaceré opatrenia, od rozšírenia odporúčaní po edukačné programy na miestach klinickej praxe (341, 342). To si vyžaduje účasť všetkých profesionálov zainteresovaných v zdravotníckej starostlivosti, od štátnej úrovne po jednotlivého lekára. Všeobecné akceptovanie súčasných odporúčaní národnými hypertenziologickými spoločnosťami a ligami je nevyhnutnou podmienkou na presadzovanie zmien v správaní sa v praktickom živote, a následné zlepšovanie vyhládok pacientov. Na základe toho sa pripravovali aj terajšie odporúčania v zhode s Tretím spoločným organizačným výborom európskej a ďalších spoločností na prevenciu kardiovaskulárnych chorôb, na ich inkorporovanie do všeobecných odporúčaní na prevenciu kardiovaskulárnych chorôb v klinickej praxi, ktoré tieto spoločnosti práve pripravujú.

Použitá literatúra:

Vysvetlivky k použitej literatúre:

CT - kontrolovaná štúdia; GL - názor odborníkov
Odporúčania; MA - metaanalýza; OS - observačná štúdia;
RT - randomizovaná štúdia; RV - prehľad.

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. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300-1331. GL.
4. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur*

- Heart J 1998;19:1434–1503. GL.
5. Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 935:827–839. MA.
 6. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sortie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and 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.
 7. 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.
 8. Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials. *Blood Press* 2001;10:190–192. RV.
 9. Primates P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control. Results from the Health Survey for England 1998. *Hypertension* 2001; 38:827–832.
 10. O'Rourke MF. From theory into practice. Arterial hemodynamics in clinical hypertension. *J Hypertens* 2002; 20:1901–1915. OS.
 11. Millar JA, Lever AF, Burke A. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens*.1999; 17:1065–1072. OS.
 12. Franklin S, Khan SA, Wong DA, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100:354–360.OS.
 13. Franklin S, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the rotation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103:1245–1249. OS.
 14. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safer M, et al. 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.
 15. 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.
 16. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. 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.
 17. Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull* 1971; 27:37–42. RV.
 18. Zanchetti A, Mancia G. Editor's Corner. New year, new challenges. *J Hypertens* 2003; 21:1–2.
 19. Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997; 46:1594–1600. OS.
 20. Zanchetti A. The hypertensive patient with multiple risk factors: is treatment really so difficult? *Am J Hypertens* 1997; 10: 223S–229S.
 21. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256:2823–2828. OS.
 22. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ* 2000; 320:709–710. OS.
 23. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83:356–362. OS.
 24. Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81:40–46. OS.
 25. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21:365–370. OS.
 26. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Carratelli L, Mancini M, Motolese M, et al. An Italian chart for cardiovascular risk prediction. Its scientific basis. *Ann Ital Med Int* 2001; 16:240–251. OS.
 27. Rodes A, Sans S, Balana LL, Paluzie G, Aguilera R, Balaguer-Vintro I. Recruitment methods and differences in early, late and non-respondents in the first MONICA-Catalonia population survey. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1990; 38:447–453. OS.
 28. Schroll M, Jorgensen T, Ingerslev J. The Glostrup Population Studies, 1964–1992. *Dan Med Bull* 1992; 39:204–207. OS.
 29. Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Doring A, Stieber J, Lowel H. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984–1992. Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. *Eur Heart J* 1998; 19:1197–1207. OS.
 30. Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R, Brook R, McCluskey MK. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish heart health study: cohort study. *BMJ* 1997; 315: 722–729. OS.
 31. Vartiainen E, Jousilahti P, Alfthan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972–1997. *Int J Epidemiol* 2000; 29:49–56. OS.
 32. Pocock SJ, Cormack VMc, Gueyffier F, Bouillon F, Fagard RH, Boissel JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ* 2001; 323:75–81. OS.
 33. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. on behalf of the SCORE project group. Prediction of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003 (in press). OS.
 34. Simpson FO. Guidelines for antihypertensive therapy: problems with a strategy based on absolute cardiovascular risk. *J Hypertens* 1996; 14:683–689.
 35. Zanchetti A. Antihypertensive therapy. How to evaluate the benefits. *Am J Cardiol* 1997; 79:3–8.
 36. Franklin SS, Wong ND. Cardiovascular risk evaluation: an inexact science. *J Hypertens* 2002; 20:2127–2130.
 37. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106:286–288.
 38. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, This L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677–684. RT.
 39. Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch P, et al. 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.
 40. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson J, 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.
 41. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363–369. RV.
 42. 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 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107:391–397. OS.
 43. Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, et al. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital Heart J* 2001; 2:702–706. OS.
 44. Yikona JI, Wallis EJ, Ramsay LE, Jackson PR. Coronary and cardiovascular risk estimation in uncomplicated mild hypertension. A comparison of risk assessment methods. *J Hypertens* 2002; 20: 2173–2182. OS.
 45. 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.
46. Chalmers JP, Zanchetti A (co-chairmen). Hypertension control. Report of a WHO expert committee. Geneva: World Health Organization; 1996. GL.
 47. Mancia G, Parati G, Di Rienzo M, Zanchetti A. Blood pressure variability. In: Zanchetti A, Mancia G (editors): Handbook of hypertension: pathophysiology of hypertension. Amsterdam: Elsevier Science; 1997, pp. 117–169. RV.
 48. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement *J Hypertens* 2003; 21:821–848. GL.
 49. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001; 322:531–536. GL.
 50. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* 2000; 36:894–900. RV.
 51. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95:1464–1470. OS.
 52. 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.
 53. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528–536. OS.
 54. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001; 19:1981–1989. OS.
 55. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji I, Satoh H, Nagai K, et al. 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.
 56. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al. 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.
 57. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien E, Clément D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282:539–546. OS.
 58. Robinson TG, Dawson SN, Ahmed U, Manktelow B, Fortherby MD, Potter JF. Twenty-four hour systolic blood pressure predicts long-term mortality following acute stroke. *J Hypertens* 2001; 19: 2127–2134. OS.
 59. 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.
 60. 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.
 61. Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring. The design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertension* 1992; 10: 385–391.
 62. 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.
 63. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1201–1207. OS.
 64. Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Van Hoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a metaanalysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991; 67:723–727. MA.
 65. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995; 13:1377–1390. OS.
 66. 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.
 67. Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N, et al. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens* 1997; 10:796–803. OS.
 68. 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. RT.
 69. Mengden T, Vetter H, Tisler A, Illyes M. Tele-monitoring of home blood pressure. *Blood Press Monit* 2001; 6:185–189.
 70. Fagard R, Paradaens K, Staessen J, Thijs L, Amery A. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise. *Hypertension* 1996; 26:31–36. OS.
 71. Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Exercise blood pressure predicts mortality from myocardial infarction. *Hypertension* 1996; 27:324–329. OS.
 72. 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.
 73. Fagard RH, Paradaens K, Staessen JA, Thijs L. Should exercise blood pressure be measured in clinical practice? *J Hypertens* 1998; 16:1215–1217.
 74. Harshfield GA, James GD, Schlüssel Y, Yee LS, Blank SG, Pickering TG. Do laboratory tests of blood pressure reactivity predict blood pressure changes during everyday life? *Am J Hypertens* 1988; 1:168–174. OS.
 75. Pickering T, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259:225–228. OS.
 76. 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.
 77. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P, Task Force V. White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999; 4:333–341. GL.
 78. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. 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.
 79. Wing LMH, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid C. Reverse white coat hypertension in older hypertensives. *J Hypertens* 2002; 20: 639–644. OS.
 80. Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 1999; 131:564–572. OS.
 81. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197. GL.
 82. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539–553. GL.
 83. 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.
 84. Devereux RB, Palmieri V, Liu JE, Wachtell K, Bella JN, Boman K, et al. Progressive hypertrophy regression with sustained pressure reduction in hypertension: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction study. *J Hypertens* 2002; 20:1445–1450. OS.
 85. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63:1391–1398. OS.

86. 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.
87. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichel N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450–458.
88. 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.
89. 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.
90. Hoyt RM, Skorton DJ, Collins SM, Melton HE. Ultrasonic backscatter and collagen in normal ventricular myocardium. *Circulation* 1984; 69:775–782.
91. 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.
92. 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.
93. Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure. European Study on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990–1003. GL.
94. Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien J-L, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20:159–169. RV.
95. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 (suppl II):II56–II65. OS.
96. Bots ML, Hoes 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.
97. 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.
98. Zanchetti A, Agabiti Rossei 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.
99. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GI, 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.
100. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Pal C, et al. 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.
101. Benetos A, Safar M, Rudnich A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetière P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30:1410–1415. OS.
102. Safar ME, Frohlich ED. The arterial system in hypertension: a prospective view. *Hypertension* 1995; 26:10–14. RV.
103. Giannattasio C, Mancia G. Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alterations in diseases and effects of treatment. *J Hypertens* 2002; 20:1889–1900. RV.
104. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236–1241. OS.
105. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001; 38:932–937.
106. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39:735–738. OS.
107. Panza JA, Ouyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323:22–27.
108. Lüscher TF, Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of cardiovascular function. BocaRaton, Florida: CRC Press; 1990. RV.
109. Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002; 20:1671–1674. RV.
110. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39:287–324. RV.
111. Cullerton 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.
112. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–470. OS.
113. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93:817–821. OS.
114. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:962–967. RV.
115. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and 2 diabetes. *J Intern Med* 2003; 254: (in press). RV.
116. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002; 20:353–355.
117. Gerstein HC, Mann IF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421–426. OS.
118. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35:898–903. OS.
119. 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.
120. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777–1782. OS.
121. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:47–55. RV.
122. Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Lüscher TF. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1782–1787. RV.
123. Houlihan CA, Tsalamandris C, Akdeniz A, Jerums G. Albumin to creatinine ratio: a screening test with limitations. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1183–1189.
124. 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.
125. Stanton A. Ocular damage in hypertension. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: Mc Graw-Hill International; 2001, pp. 73–78. RV.
126. Minematsu K, Omae T. Detection of damage to the brain. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001, pp. 63–71. RV.
127. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, et al. 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.

128. Liao D, Cooper L, Cai I, Toole JF, Bryan NR, Richard G, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC Study. *Stroke* 1996; 27: 2262–2270. OS.
129. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347:1141–1145. OS.
130. 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.
131. 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. 149–126. RV.
132. 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.
133. Köler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia – a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; 40:115–120. OS.
134. Krumme W, Blum U, Schwertfeger E, Flügel P, Höllstin F, Schollmeyer P, Rump LC. Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996; 50: 1288–1292. OS.
135. Bloch MJ, Pickering TG. Diagnostic strategies in renovascular hypertension. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001, pp. 87–97. RV.
136. Vabinder 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.
137. Fain SB, King BF, Breen IF, Kruger DG, Rieder SJ. High-spatial-resolution contrast-enhanced MR angiography of the renal arteries: a prospective comparison with digital subtraction angiography. *Radiology* 2001; 218:481–490. OS.
138. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Rev* 1994; 15:356–368. RV.
139. 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.
140. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998; 339: 1828–1834. RV.
141. Gordon RD. Diagnostic investigations in primary aldosteronism. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001, pp. 101–114. RV.
142. Blumenfeld JD, Sealey IE, Schlusser Y, Vaughan ED Jr, Sos TA, Atlas SA, et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med* 1994; 121:877–885. OS.
143. 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.
144. Phillips JL, McClellan MW, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, et al. 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.
145. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 791–803.
146. Nieman LK. Diagnostic tests for Cushing's syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2002; 970:112–118. RV.
147. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1871–1878. RV.
148. Melander O. Genetic factors of hypertension – what is known and what does it mean? *Blood Press* 2001; 10:254–270. RV.
149. Pausova Z, Tremblay J, Harriet P. Gene-environment interactions in hypertension. *Current Hypertens Rep* 1999; 1:42–50. RV.
150. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286: 487–491.
151. Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Nelson-Williams C, Hansson JH, Schambelan M, et al. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 1994; 79: 407–414.
152. Ulick S, Levine LS, Gunczler P, Zanconato G, Ramirez LC, Rauh W, et al. A syndrome of apparent mineralocorticoid excess associated with defects in the peripheral metabolism of cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49:757–764.
153. Sutherland DJ, Ruse IL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J* 1996; 95:1109–1119.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. Hypertension Detection and Follow-up Program. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up-Program. *N Engl J Med* 1982; 307:976–980. RT.
159. Zanchetti A, Mansion L, Maenad J, Leonetti G, Rahn K, Warnold I, Well H. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study for the HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; 19:819–825. OS.
160. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. 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.
161. 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.
162. 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.
163. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356:1955–1964. MA.
164. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, et al on behalf of the 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. RT.
165. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1461–1464. RV.
166. 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.
167. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997. RT.
168. 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.
169. 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.
 170. Adler AL, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–429. OS.
 171. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observational study on male British doctors. *BMJ* 1994; 309:901–911. OS.
 172. 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.
 173. Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press* 1996; 5:71–77.
 174. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Medical Research Council. BMJ* 1985; 291:97–104. RT.
 175. The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985; 3:379–392. RT.
 176. 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.
 177. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA* 2000; 283:3244–3254. GL.
 178. Tonstad S, Farsang C, Kläne, Lewis K, Manolis A, Perrouhoud AP, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003; 24: 947–956. RT.
 179. Pudly IB, Beilen U, Rakie V. Alcohol, hypertension and the cardio-vascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997; 2:159–170. RV.
 180. Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996; 27: 1033–1039. OS.
 181. Pudly IB, Beilen U, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; 1:647–651. RT.
 182. Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991; 1:347–362. OS.
 183. Reed CM, Dart AM, Dewar EM, Jennings GL. Interactions between the effects of exercise and weight loss on risk factors, cardiovascular haemodynamics and left ventricular structure in overweight subjects. *J Hypertens* 1994; 12:291–301. OS.
 184. Pudly IB, Parker M, Beilen U, Vandongen R, Masarei JR. Effects of alcohol and caloric restrictions on blood pressure and serum lipids in overweight men. *Hypertension* 1992; 20: 533–541. OS.
 185. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of non-pharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279:839–846. RT.
 186. 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.
 187. Jennings GL. Exercise and blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens* 1997; 15:567–569. RV.
 188. Arakawa K. Antihypertensive mechanism of exercise. *J Hypertens* 1993; 11:223–229. RV.
 189. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports and Exerc* 2001; 33 (suppl):S484–S492. RV.
 190. Pudly IB, Cox K. Exercise lowers blood pressure – sometimes? Or did Pheidippides have hypertension? *J Hypertens* 1995; 13: 1229–1233. RV.
 191. Law MR. Epidemiological evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997; 10 (suppl):42S–45S. RV.
 192. Cutler JA, Follman D, Alexander PS. Randomised controlled trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (suppl 2): 643S–651S. MA.
 193. Beckmann SL, Os I, Kjeldsen SE, Eide IK, Westheim AS, Hjermmann I. Effect of dietary counselling on blood pressure and arterial plasma catecholamines in primary hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 704–711. OS.
 194. Margetts BM, Beilin U, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *BMJ* 1986; 293:1468–1471. RT.
 195. Bao DO, Mori TA, Burke V, Pudly IB, Beelen LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998; 32:710–717. RT.
 196. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. 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.
 197. Zanchetti A, Mancia G. Benefits and cost-effectiveness of anti-hypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. *J Hypertens* 1996; 14:809–811.
 198. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Results of intervention trials of antihypertensive treatment versus placebo, no or less intensive treatment. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M, Ferrari A, Wilkinson I (editors): *Manual of hypertension*. London: Churchill Livingstone; 2002, pp. 21–33. RV.
 199. 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.
 200. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel J-P, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865–872. MA.
 201. Thijs L, Fagard R, Lijnen P, Staessen J, Van Hoof R, Amery A. A meta-analysis of outcome trials in elderly hypertensives. *J Hypertens* 1992; 10:1103–1109. MA.
 202. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. The effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data in randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 1997; 126: 761–767. MA.
 203. Lithell H, Hansson L, Skogg I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. for the 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.
 204. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. 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.
 205. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. 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.
 206. Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-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.
 207. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276:785–791. RT.
 208. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension* 1999; 34: 1129–1133. RT.
 209. Hansson I, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–1756. RT.
 210. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm

- LH, Syvertsen JO, et al. 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.
211. Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A, Zanchetti A for the VHAS investigators. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. *J Hypertens* 1997; 15:1337–1344. RT.
212. 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.
213. Black HR, Elliot WJ, Grandist G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. for the CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289:2073–2082. RT.
214. Staessen JA, Wang J, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a qualitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21:1055–1076. MA.
215. 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.
216. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353:611–616. RT.
217. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GLR, et al. 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.
218. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. 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.
219. Jennings GL, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. In: Hansson L, Birkenhäger WH (editors). *Handbook of Hypertension, Vol 18: Assessment of hypertensive organ damage*. Amsterdam: Elsevier; 1997, pp. 184–229. MA.
220. Schmieder RE, Schlaich MF, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1998). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:564–569. MA.
221. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, et al. 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.
222. Terpstra WL, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van der Veer E, et al. 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.
223. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, de Simone G, et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive 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.
224. 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 [abstract]. *J Hypertens* 2001; 19 (suppl 2): S92. RT.
225. Cuspidi C, Muesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E, et al. on behalf of the 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.
226. Agabiti-Rosei E, Muesan ML, Trimarco B, Reid J, Salvetti A, Hennig M, Zanchetti A. Changes of LV mass and ABPM during long-term antihypertensive treatment in ELSA [abstract]. *J Hypertens* 2002; 20 (suppl 4):S4. RT.
227. Thurmann 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.
228. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001; 19:1167–1176. RT.
229. Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, et al. 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.
230. Perlini S, Muesan ML, Cuspidi C, Sampieri L, Trimarco B, Aurigemma GP, et al. Midwall mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry. *Circulation* 2001; 103:678–683. OS.
231. 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.
232. Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q, et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001; 104: 1615–1621. RT.
233. Devereux RB, Watchell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou B, et al. Regression of left ventricular hypertrophy: treatment effects and prognostic implications in the LIFE trial [abstract]. *J Hypertens* 20 (suppl 4):S4. RT.
234. 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.
235. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 48–54. OS.
236. 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.
237. Simon A, Garipey J, Moyse D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amilofide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103:2949–2954. RT.
238. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:438–443. RT.
239. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris CI, Yi Q, Smith S, et al. 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. RT.
240. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond G, Gallus G, Veglia M, Mancia G. Effects of fosinopril and pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis in hypertension: results of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian-Study (PHYLLIS) [Abstract]. *J Hypertens* 2003; 21 (suppl 4):S346.
241. 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.
242. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:1004–1010. RT.
243. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et

- al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135:73–87. MA.
244. Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. for the African American Study of Kidney Disease and 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.
245. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. for the African American Study of Kidney Disease and 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.
246. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20: 1879–1886. RT.
247. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; 202:1028–1034. RT.
248. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970; 213:1143–1152. RT.
249. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5:93–98. OS.
250. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1133–1137. OS.
251. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353:793–796. MA.
252. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 16: 1237–1245. CT.
253. 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.
254. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, et al. 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. RT.
255. Fagard RH, Van den Enden M, Leeman M, Wading 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.
256. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Int Med* 1999; 159:2004–2009. RT.
257. Simonson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care* 1988; 11:821–827. RV.
258. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25 (suppl 1):5–20. GL.
259. Amos AF, McCarty DJ, Mimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diab Med* 1997; 14 (suppl 5):S1–S85. OS.
260. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374–381. RV.
261. Haffner SM. The prediabetic problem: development of non-insulin-dependent diabetes mellitus and related abnormalities. *J Diabet Complic* 1997; 11:69–76. RV.
262. Epstein M, Sewers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19:403–418. RV.
263. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11:309–317. OS.
264. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994; 17:1247–1251. OS.
265. Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996; 125:304–310. RV.
266. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996; 27:2033–2039. OS.
267. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413–1418. MA.
268. Teuscher A, Schnell H, Wilson PW. Incidence of diabetic retinopathy and relationship to baseline plasma glucose and blood pressure. *Diabetes Care* 1988; 11:246–251. OS.
269. Dillon JJ. The quantitative relationship between treated blood pressure and progression of diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:798–802. RV.
270. Walker WG. Hypertension-related renal injury: a major contributor to end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:164–173. RV.
271. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122:481–486.
272. Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10:287–294. RV.
273. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ* 1982; 285:685–688. RT.
274. 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.
275. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Clin Med J* 1995; 108:710–717. RT.
276. International Society of Hypertension statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003; 21: 665–672. GL.
277. Flack JM, Neaton J, Grimm R Jr, Shih J, Cutler J, Ensrud K, MacMahon S. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Circulation* 1995; 92:2437–2445. OS.
278. Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study – 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13 (suppl 1): 113–118. OS.
279. Yusuf S, Pete R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27:335–371. MA.
280. Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1997; 18: 560–565. MA.
281. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pitt B. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056–2069. RV.
282. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273:1450–1456. MA.
283. Pitt B, Mannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717. RT.
284. Pitt B, Remme W, Mannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone,

- a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–1321. RT.
285. Zanchetti A. What have we learned and what haven't we from clinical trials on hypertension? In: Laragh JH, Brenner BM (editors). *Hypertension, pathophysiology and management*. 2nd ed New York: Raven Press; 1995, pp. 2509–2529. Rv.
 286. McInnes GT. Size isn't everything. ALLHAT in perspective. *J Hypertens* 2003; 21:459–461.
 287. Williams B. Treating hypertension: it is not how you start but where you end that matters. *J Hypertens*. 2003;21:455–457.
 288. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: a randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582–1587. RT.
 289. Cohn JN, Tognoni G for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–1675. RT.
 290. Kaplan NM. The meaning of ALLHAT. *J Hypertens* 2003; 21: 233–234.
 291. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PH, Beikin RN, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine in Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1107–1114. RT.
 292. Ruilope LM, Lahera V, Rodicio JL, Romero JC. Are renal hemodynamics a key factors in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? *Hypertension* 1994;23:3–9. RV.
 293. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1955;1:33–42. OS.
 294. 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 (COOP)-ERATE;a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117–124. RT.
 295. Gaede P, Vedel L, 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.
 296. 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.
 297. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥ 15 mmHg to a level > 90 mmHg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 787–792. GL.
 298. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: I. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997;157: 715–725. GL.
 299. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Vilmar 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.
 300. 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.
 301. 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.
 302. Atallah AN, Hofmeyer 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.
 303. Olsen S, Secher NJ, Tabor A, Weber I, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:382–395. MA.
 304. Knight M, Duley, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, Oxford: Update Software; 2000. MA.
 305. Khedun SM, Moodley J, Naicker T, Maharaj B. Drug management of hypertensive disorders of pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74:221–258. RV.
 306. de Swiet M. Maternal blood Pressure and birthweight. *Lancet* 2000; 355:81–82.
 307. van Dadsenzen 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.
 308. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. NIH Publication No.00-3029; originally printed 1990; revised July 2000. GL.
 309. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357:209–215. GL.
 310. Magee IA, Orstein MP, van Dadsenzen P. Fortnightly review, management of hypertension in pregnancy. *BMJ*. 1999;310: 1332–1336. GL.
 311. 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*; 359:1877–1890. RT.
 312. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2063–2070. OS.
 313. The ALLHAT Officers and Coordinators for 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.
 314. Sever PS, Dahlöf B, Poltier NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. For the 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.
 315. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389. RT.
 316. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001–1009. RT.
 317. The Long -Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357. RT.
 318. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:410–418. RT.
 319. Shepherd J, Coobe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Eng J Med* 1995; 333: 1301–1307, RT.
 320. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615–1622. RT.
 321. 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.
 322. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630. RT.
 323. Prospective studies collaboration. Cholesterol, diastolic, blood

- pressure, and stroke: 213, 000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346:1647–1653. MA.
324. Crouse JR, Byington RP, Furberg CD. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: an analysis of clinical trials data. *Atherosclerosis* 1998;138:11–24. MA.
325. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229–234. OS.
326. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. Adult Treatment Panel III. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) *JAMA* 2001; 285: 2486–2497. GL.
327. Athyros VG, Paapageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care secondary coronary heart disease prevention. The Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18:220–228. RT.
328. 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.
329. Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf 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. RT.
330. 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.
331. 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.
332. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control:1582-15-87. RT and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45:1289–1298. RT.
333. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Pyörälä 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.
334. 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.
335. The Diabetes Control and 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.
336. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1999; 16:716–730. GL.
337. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360:1347–1360. OS.
338. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26:60–69. OS.
339. Marques-Vidal P, Tuomilehto J. Hypertension awareness, treatment and control in the community: is the 'rule of halves' still valid? *J Human Hypertens* 1997; 11:213–220. OS.
340. Menotti A, Lanti M, Zanchetti A, Puudu PE, Cirillo M, Mancini M, Vagnarelli OT. Impact of the Gubbio population study on community control of blood pressure and hypertension. Gubbio Study Research Group. *J Hypertens* 2001; 19:843–850. OS.
341. Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, Haynes RB. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *Can Med Ass J* 1995; 153:1423–1431. MA.
342. Chalmers J. Implementation of guidelines for management of hypertension. *Clin Exper Hypertens* 1992; 21:647–657.

Dodatok

Európska hypertenziologická spoločnosť a Európska kardiologická spoločnosť – Výbor pre odporúčania:

G. Mancia, FESC (predseda), University of Milano - Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza, Italy; E. Agabiti Rosei, FESC, University of Brescia, Brescia, Italy; R. Cifková, FESC, Institute for Clinical Experimental Medicine, Prague, Czech Republic; G. DeBacker, FESC, University of Ghent, Belgium; S. Erdine, University of Istanbul, Istanbul, Turkey; R. Fagard, Catholic University, Leuven, Belgium; C. Farsang, St Emeric Hospital, Budapest, Hungary; A.M. Heagerty, University of Manchester, Manchester, UK; K. Kawecka Jaszcz, Jagellonian University, Krakow, Poland; W. Kiowski, FESC, HerzGefass Zentrum, Zurich, Switzerland; S. Kjeldsen, Ullevaal University Hospital, Oslo, Norway; T. Lüscher, FESC, University Hospital, Zurich, Switzerland; G. McInnes, Western Infirmary, Glasgow, UK; J.M. Mallion, FESC, Centre Hôpitalier Universitaire, Grenoble, France; C.E. Mogensen, University of Aarhus, Kommunehospital, Aarhus, Denmark; E.O. Brien, FESC, Beaumont Hospital, Dublin, Ireland; N.R. Poulter, Imperial College School of Medicine at St. Mary's, London, UK; S.G. Priori, FESC, University of Pavia, Pavia, Italy; K. H. Rahn, University of Munster, Munster, Germany; J-L Rodicio, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; L.M. Ruilope, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain M. Safar, Hopital Broussais, Paris, France J.A. Staessen, Catholic University, Leuven, Belgium; P. van Zwieten, FESC, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands; B. Waeber, Centre Hopitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland; B. Williams, University of Leicester, Leicester, UK; A. Zanchetti, FESC, University of Milan, Ospedale Maggiore, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy; F. Zannad, FESC, Centre Hôpitalier Universitaire, Nancy, France.

Publikačný výbor

A. Zanchetti (koordinátor), R.Cifková, R. Fagard, S. Kjeldsen, G. Mancia, N. Poulter, K.H. Rahn, J.L. Rodicio, L. M. Ruilope, J. Staessen, P. van Zwieten, B. Waeber, B. Williams.

Podakovanie

Mimoriadne uznanie patrí za odborný príspevok prof. Fione Broughton-Pipkinovej, Nottingham, Veľká Británia, a za rady v ňom poskytnuté pre sekciu o hypertenzii v gravidite.

Slovenský preklad bol sponzorovaný z vedeckého grantu firmy Servier.