

Europejskie zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego: stanowisko Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2009

Giuseppe Mancia^a, Stéphane Laurent^b, Enrico Agabiti-Rosei^c, Ettore Ambrosioni^d, Michel Burnier^e, Mark J. Caulfield^f, Renata Cifkova^g, Denis Clément^h, Antonio Cocaⁱ, Anna Dominiczak^j, Serap Erdine^k, Robert Fagard^l, Csaba Farsang^m, Guido Grassiⁿ, Hermann Haller^o, Anthony Heagerty^p, Sverre E. Kjeldsen^q, Wolfgang Kiowski^r, Jean Michel Mallion^s, Athanasios Manolis^t, Krzysztof Narkiewicz^u, Peter Nilsson^v, Michael H. Olsen^w, Karl Heinz Rahn^x, Josep Redon^y, José Rodicio^z, Luis Ruilope^{a1}, Roland E. Schmieder^{a2}, Harry A.J. Struijker-Boudier^{a3}, Pieter A. van Zwieten^{a4}, Margus Viigimaa^{a5}, Alberto Zanchetti^{a6}

^aClinica Medica, University of Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza, Mediolan, Włochy; ^bPharmacology Department, Hopital Europeen Georges Pompidou, Paryż, Francja; ^cDepartment of Medical and Surgical Sciences, Clinic of Internal Medicine, University of Brescia, Brescia, Włochy; ^dUniversity of Bologna, Clinica Medica, Bologna, Włochy; ^eDivision of Nephrology and Hypertension, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lozanna, Szwajcaria; ^fWilliam Harvey Research Institute, Barts and The London School of Medicine, Queen Mary University of London, Londyn, Wielka Brytania; ^gDepartment of Preventive Cardiology, Institute of Clinical and Experimental Medicine, Praga, Czechy; ^hDepartment of Cardiology and Angiology, University of Ghent, Gandawa, Belgia; ⁱHypertension Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Hiszpania; ^jBHF Glasgow Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, Wielka Brytania; ^kIstanbul University Cerrhpa, School of Medicine, Stambul, Turcja; ^lHypertension and Cardiovascular Rehabilitation Unit, Department of Cardiovascular Diseases, University of Leuven, Leuven, Belgia; ^mCardiometabolic Centre, St. Imre Hospital, Budapeszt, Węgry; ⁿUniversity of Milano-Bicocca, Department of Clinical Medicine and Prevention, San Gerardo Hospital, Mediolan, Włochy; ^oDepartment of Nephrology, Hannover Medical School, Hanower, Niemcy; ^pManchester Royal Infirmary, University of Manchester, Manchester, Wielka Brytania; ^qDepartment of Cardiology, Ullevaal University Hospital, Oslo, Norwegia; ^rCardiovascular Center Zürich, Zurych, Szwajcaria; ^sCardiologie et Hypertension Arterielle, CHU de Grenoble, Grenoble, Francja; ^tCardiology, Asklepeion General Hospital, Ateny, Grecja; ^uKatedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska; ^vDepartment of Clinical Sciences Medicine, University Hospital, Malmö, Szwecja; ^wClinical Physiology and Nuclear Medicine, Glostrup University Hospital, Glostrup, Dania; ^xDivision of Nephrology and Hypertension, Department of Medicine, University of Münster, Münster, Niemcy; ^yInternal Medicine, Hospital Clinico, University of Valencia, Walencja, Hiszpania; ^zDepartement of Medicine, University Complutense, Madryt, Hiszpania; ^{a1}Hospital 12 de Octubre, Madryt, Hiszpania; ^{a2}Medizinische Klinik, University Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Niemcy; ^{a3}Department of Pharmacology, University of Limburg in Maastricht, Maastricht, Holandia; ^{a4}University of Amsterdam, Amsterdam, Holandia; ^{a5}Centre of Cardiology, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia; oraz ^{a6}University of Milan and Istituto Auxologico Italiano, Mediolan, Włochy

Journal of Hypertension 2009; 27: 2121–2158

Słowa kluczowe: leczenie hipotensyjne, ryzyko sercowo-naczyniowe, zalecenia, nadciśnienie tętnicze, powikłania narządowe

Adresy do korespondencji:

Professor Giuseppe Mancia, Clinica Medica, University of Milano-Bicocca, San Gerardo Hospital, Via Pergolesi 33, 20052 Monza, Milan, Włochy
tel.: +39 039 2333357; faks: +39 039 322274;
e-mail: giuseppe.mancia@unimib.it
Professor Stéphane Laurent, Department of Pharmacology and INSERM U970, European Hospital Georges Pompidou, Paris Descartes University, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, Francja
tel.: +33 1 56 09 39 91; faks: +33 1 56 09 39 92;
e-mail: stephane.laurent@egp.ap-hop-paris.fr



Copyright © 2010 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wprowadzenie

W ciągu dwóch lat, które upłynęły od opublikowania w 2007 roku zaleceń Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących postępowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [1], prowadzono intensywnie badania dotyczące leczenia nadciśnienia i opublikowano wyniki ważnych no-

Ramka 1. Omawiane problemy

Ocena subklinicznych powikłań narządowych w celu stratyfikacji łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego

- 1) Serce
- 2) Naczynia krwionośne
- 3) Nerki
- 4) Inne markery/parametry oceniające obecność powikłań narządowych
- 5) Subkliniczne powikłania narządowe jako wskaźnik dużego ryzyka sercowo-naczyniowego
- 6) Wartość prognostyczna zmian w subklinicznych powikłaniach narządowych następujących pod wpływem leczenia
- 7) Wnioski

Problemy terapeutyczne

- 1) Kiedy należy rozpocząć leczenie hipotensyjne?
- 2) Docelowe ciśnienie tętnicze
- 3) Informacje z analiz *post hoc* w próbach klinicznych oraz z badań dotyczących powikłań narządowych
- 4) Zjawisko krzywej J
- 5) Czy zalecenia z 2007 roku powinny wciąż obowiązywać?

Strategie leczenia

- 1) Wybór leków hipotensyjnych
 - Beta-adrenolityki
 - Diuretyki tiazydowe
 - Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę i antagoniści receptora angiotensynowego
 - Antagoniści wapnia
 - Nowe leki hipotensyjne
- 2) Czy szeregowanie leków hipotensyjnych według kolejności wyboru jest w praktyce przydatne, czy też mylące?
- 3) Preferowane leki
- 4) Monoterapia i leczenie skojarzone
 - Dwie strategie obniżania ciśnienia tętniczego
 - Połączenia dwóch leków jako leczenie pierwszego rzutu
 - Preferowane połączenia leków
 - Preparaty złożone (połączenia dwóch leków w jednej tabletkie)
 - Wnioski

Podejście do leczenia w szczególnych sytuacjach

- 1) Osoby w podeszłym wieku
- 2) Cukrzyca
- 3) Choroba nerek
- 4) Choroba mózgowo-naczyniowa
- 5) Choroba wieńcowa i niewydolność serca
- 6) Migotanie przedsionków
- 7) Nadciśnienie u kobiet
- 8) Zaburzenia wzroku

Leczenie współistniejących czynników ryzyka

- 1) Leki hipolipemizujące
- 2) Leczenie przeciwplateletowe
- 3) Kontrola glikemii
- 4) Hipoteza *poly-pill*

Zapotrzebowanie na nowe próby kliniczne

wych badań, w tym kilku dużych randomizowanych prób klinicznych, w których oceniano leczenie hipotensyjne. Wyniki niektórych z nich potwierdziły dowody, na których oparto zalecenia ESH/ESC z 2007 roku. Wyniki innych rozszerzyły jednak zakres informacji dostępnych w 2007 roku, modyfikując niektóre z wcześniejszych koncepcji i wskazując na to, że właściwe mogłoby być sformułowanie nowych zaleceń opartych na dowodach z badań naukowych.

Celem niniejszego dokumentu ESH jest przeanalizowanie badań dotyczących nadciśnienia tętniczego opublikowanych w ciągu ostatnich dwóch lat w celu oceny ich wpływu na postęp wiedzy na temat nadciśnienia. Ponadto pewne krytyczne spojrzenie na obecne zalecenia ESH/ESC, a także inne wytyczne, może być

użytecznym krokiem na drodze do przygotowania w przyszłości trzeciej wersji zaleceń europejskich.

Najważniejsze wnioski podsumowano w ramach. Kwestie, które zostaną omówione, przedstawiono w ramce 1.

Ocena subklinicznych powikłań narządowych w celu stratyfikacji łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego

W wytycznych ESH/ESC z 2007 roku zalecono, aby u każdego pacjenta oceniać łączne ryzyko sercowo-naczyniowe i na tej podstawie podejmować decyzje doty-

czące ważnych aspektów leczenia: progowej wartości ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*), od której należy rozpocząć farmakoterapię; docelowego BP, które powinno zostać osiągnięte podczas leczenia; stosowania połączeń 2-lekowych w początkowym etapie leczenia; a także możliwego dołączania leków hipolipemizujących i przeciwplatekcyjnych do leczenia hipotensyjnego [1]. Wśród kryteriów wykorzystywanych do oceny łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego za bardzo ważny komponent uznano w zaleceniach europejskich subkliniczne uszkodzenia (powikłania) narządowe, ponieważ bezobjawowe zmiany w układzie krążenia i nerkach są niezwykle ważnymi pośrednimi stadiami procesu chorobowego, który wiąże czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie tętnicze, z incydentami sercowo-naczyniowymi i zgonami. Na podstawie pewnych kryteriów (znaczenie rokownicze, częstość występowania w populacji, dostępność i koszt metod służących do oceny danego powikłania itd.) w zaleceniach europejskich z 2007 roku uznano wykrywanie powikłań narządowych za ważne w diagnostyce i ocenie rokowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Dodatkowo w zaleceniach podzielono różne typy powikłań narządowych na (1) te, które można wykrywać za pomocą stosunkowo prostych i tanich procedur (elektrokardiogram, stężenie kreatyniny w surowicy, oszacowana filtracja kłębuszkowa [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] oraz oznaczanie wydalania białka z moczem w celu wykrywania mikroalbuminurii lub białkomoczu) i w związku z tym rutynowe ich poszukiwanie w całej populacji chorych na nadciśnienie uznano za wskazane oraz (2) te, które wymagają bardziej złożonych procedur lub sprzętu (echokardiografia, ultrasonografia tętnic szyjnych, prędkość fali tętna) i z tego powodu mogą być zalecane jedynie w celu uzupełnienia diagnostyki pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Od czasu opublikowania tamtych wytycznych kolejne nowe badania dostarczyły przydatnych informacji na temat znaczenia wykrywania subklinicznych powikłań narządowych w populacji chorych na nadciśnienie, potwierdzając słuszność zalecenia, aby stosować najłatwiej dostępne i najtańsze metody w rutynowej ocenie pacjentów z nadciśnieniem.

Serce

Kilka niedawno opublikowanych prac odnowiło zainteresowanie przydatnością elektrokardiogramu do przewidywania ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. W prospektywnym badaniu przekrojowym obejmującym 7495 dorosłych Amerykanów stwierdzono, że nowy parametr opisujący przerost lewej komory (LVH, *left ventricular hypertrophy*), wskaźnik masy lewej komory oszacowany metodą Novacode, wykazuje istotny związek z umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych w 10-letniej obserwacji [2]. Zależność ta pozostała istotna po uwzględnieniu wieku, skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*), palenia tytoniu, stężenia cholesterolu oraz występowania cukrzycy.

Ponadto autorzy badania LIFE stwierdzili, że u pacjentów z nadciśnieniem i elektrokardiograficznymi cechami LVH blok lewej odnogi pęczka Hisa identyfikuje osoby, u których istnieje zwiększone ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (iloraz ryzyka 1,6), nagłego zgonu sercowo-naczyniowego (iloraz ryzyka 3,5) oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca (iloraz ryzyka 1,7) [3]. Wreszcie w ostatnio opublikowanym prospektywnym badaniu [4] zwrócono uwagę na amplitudę załamka R w odprowadzeniu aVL jako dość ściśle związaną z masą lewej komory (LVM, *left ventricular mass*) i dodatkowo pozwalającą przewidywać występowanie incydentów sercowo-naczyniowych nawet wtedy, gdy nadciśnienie nie wiąże się z elektrokardiograficznymi cechami LVH (wzrost ryzyka o 9% na każde zwiększenie amplitudy załamka R o 0,1 mV).

Uzyskano również dodatkowe dane na temat wartości predykcyjnej nieprawidłowości wykrywanych w sercu za pomocą echokardiografii, metody stale budzącej zainteresowanie ze względu na zdolność bardziej bezpośredniej i dokładnej ilościowej oceny LVM oraz geometrii LVH. Ostatnio w retrospektywnym badaniu uaktualniono informacje uzyskane u ponad 35 000 uczestników z prawidłowym lub podwyższonym BP oraz prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory [5]. Mimo prawidłowej czynności lewej komory u 46% pacjentów stwierdzono nieprawidłową geometrię lewej komory (u 35% koncentryczną przebudowę lewej komory, u 11% LVH), a związane z nią ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny było 2-krotnie większe niż u pacjentów z prawidłową geometrią lewej komory. Mimo że w innym badaniu przeprowadzonym w populacji Afroamerykanów zależność między geometrią lewej komory a umieralnością ogólną uległa znacznemu osłabieniu po uwzględnieniu początkowej charakterystyki i pozostała istotna tylko u mężczyzn [6], zwiększone ryzyko związane z LVH zostało potwierdzone w innych obserwacjach. W prospektywnym badaniu kohorty 1652 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w Grecji, których obserwowano przez 6 lat, po uwzględnieniu wpływu głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego echokardiograficzne cechy LVH wykazywały istotny związek z łączną częstością zgonów z dowolnej przyczyny i incydentów sercowo-naczyniowych (iloraz hazardu 1,53) oraz częstością występowania udarów mózgu (iloraz hazardu 2,01) [7]. W retrospektywnej analizie 1447 Japończyków z nadciśnieniem tętniczym, którzy uczestniczyli w badaniu CASE-J, wykazano, że u pacjentów ze wskaźnikiem LVM wynoszącym 125 g/m² lub więcej incydenty sercowo-naczyniowe występowały mniej więcej 2,6 raza częściej niż u pacjentów ze wskaźnikiem LVM poniżej tej wartości [8]. Wreszcie w populacji uczestniczącej w badaniu PAMELA echokardiograficzne cechy LVH wiązały się z istotnym, 4- do 5-krotnym wzrostem chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, kiedy dane skorygowano względem dużej liczby potencjalnych czynników zakłócają-

cych, w tym wartości BP w pomiarach klinicznych, domowych i ambulatoryjnych. Wzrost LVM o 10% powodował ewidentne zwiększenie ryzyka w sytuacji, gdy LVM była nieprawidłowa już na początku obserwacji, ale ryzyko to rosło również wówczas, gdy wzrost LVM mieścił się jeszcze w zakresie wartości prawidłowych [9].

Naczynia krwionośne

Zależność między łączną grubością błony wewnętrznej i środkowej (IMT, *carotid intima-media thickness*) w tętnicach szyjnych oraz obecnością blaszek miażdżycowych w tych tętnicach a późniejszym występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych, omówiona już w zaleceniach z 2007 roku, została dodatkowo potwierdzona przez dane z badania ELSA [10], które wykazały, że IMT w tętnicach szyjnych na początku obserwacji pozwala przewidywać incydenty sercowo-naczyniowe niezależnie od BP (w pomiarach klinicznych i ambulatoryjnych) i dotyczy to zarówno IMT ocenianej w rozwidleniu tętnicy szyjnej, jak i IMT w tętnicy szyjnej wspólnej. Na tej podstawie można sądzić, że zarówno miażdżycy (odzwierciedlana przez IMT w rozwidleniu tętnicy szyjnej), jak i przerost ściany naczyniowej (wyrażający się wartością IMT w tętnicy szyjnej wspólnej) wywierają niekorzystny wpływ na rokowanie niezależnie od oddziaływania podwyższonego BP. Niekorzystne znaczenie prognostyczne blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych (iloraz ryzyka 2,3) wykazano także w prospektywnym badaniu w grupie mieszkańców okręgu kopenhaskiego bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego, których obserwowano przez mniej więcej 13 lat [11]. Uzyskano również dowody niekorzystnego prognostycznego znaczenia sztywności tętnic. W populacji okręgu kopenhaskiego zwiększona prędkość fali tętna (PWV [*pulse wave velocity*] > 12 m/s) wiązała się ze zwiększeniem ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego o 50% [11]. Niezależną wartość predykcyjną PWV w odniesieniu do incydentów sercowo-naczyniowych wykazano również u mężczyzn w Japonii, których obserwowano przez 8,2 roku [12]. W dwóch niedawno przeprowadzonych badaniach potwierdzono też, że pośrednie wskaźniki sztywności aorty i odbicia fali tętna, takie jak centralne BP oraz wskaźnik wzmocnienia, są niezależnymi czynnikami prognostycznymi incydentów sercowo-naczyniowych [13, 14]. W szczególności w jednym z tych badań, obejmującym 1272 osoby z prawidłowym BP i nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem, tylko centralne SBP stale i niezależnie pozwalało przewidywać umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych po uwzględnieniu różnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym LVM oraz IMT w tętnicach szyjnych [14]. Należy jednak podkreślić, że w większości dostępnych badań dodatkowa wartość predykcyjna centralnego BP w stosunku do BP w tętnicy ramiennej wydaje się ograniczona, co pozostawia bez odpowiedzi pytanie, czy pomiary centralnego BP powinny być rutynowo rozważane w ramach oceny charakterystyki klinicz-

nej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których potrzebna jest dokładniejsza diagnostyka.

Nerki

Różne nowe dane [15] dodatkowo potwierdziły i tak już przekonujące dowody prognostycznej wartości eGFR, które były już dostępne w momencie opracowywania zaleceń w 2007 roku [1]. W populacji Gubbio we Włoszech eGFR w dolnym decylnym rozkładzie tego parametru wiązała się z istotnie większą częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych (iloraz hazardu 2,14) [16], a we wspomnianym wcześniej badaniu [7] eGFR pomiędzy 15 a 59 ml/min/1,73 m² była związana ze zwiększeniem o 66% częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny i incydenty sercowo-naczyniowe, a zależność tę stwierdzono po uwzględnieniu wpływu innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na początku obserwacji oraz niezależnie od LVH [7]. Również w przeprowadzonej *post hoc* analizie danych z badania VALUE [17] eGFR obliczana za pomocą wzoru MDRD była istotnym wskaźnikiem predykcyjnym wszystkich wyników leczenia z wyjątkiem udaru mózgu (z ilorazem hazardu od 1,23 do 1,70 dla różnych wyników leczenia), a parametr ten był bardziej czuły niż klirens kreatyniny obliczany za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta, który pozwalał przewidywać tylko umieralność ogólną.

Początkowa eGFR obliczana za pomocą wzoru MDRD okazała się ważnym wskaźnikiem predykcyjnym zarówno incydentów nerkowych, jak i incydentów sercowo-naczyniowych również w dużej populacji (n = 11 140) pacjentów z cukrzycą typu 2 włączonych do badania ADVANCE, nawet kiedy dane skorygowano względem wielu potencjalnych czynników zakłócających, w tym jednocześnie stwierdzonego wydalania białka z moczem. Każde zmniejszenie eGFR na początku obserwacji o 50% wiązało się z istotnym, 2,2-krotnym wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego, a ryzyko zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i incydentów nerkowych zwiększało się odpowiednio 3,6-krotnie oraz 63,6-krotnie [18].

Dostępne są również nowe dowody potwierdzające i tak już liczne dane wskazujące na prognostyczną wartość umiarkowanego zwiększenia wydalania białka z moczem, określanego mianem mikroalbuminurii [19, 20]. W dwóch badaniach populacyjnych, badaniu w Gubbio [16] oraz badaniu w okręgu kopenhaskim [11], potwierdzono, że mikroalbuminuria jest ważnym wskaźnikiem predykcyjnym sercowo-naczyniowych wyników leczenia, a skorygowany iloraz hazardu wyniósł w tych badaniach odpowiednio 2,15 oraz 3,10 w porównaniu z pacjentami bez mikroalbuminurii. W badaniu w Gubbio połączenie mikroalbuminurii z małą eGFR wywierało zwielokrotniony wpływ (iloraz hazardu 5,93). W badaniu ADVANCE [18] przejście z jednego klinicznego stadium albuminurii do następnego wiązało

się z odpowiednio 1,6-krotnym, 2-krotnym oraz 3,3-krotnym wzrostem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i incydentów nerkowych w analizie wieloczynnikowej z korekcją względem ryzyka sercowo-naczyniowego, a dotyczyło to również przejścia od normoalbuminurii do mikroalbuminurii. Wpływ zwiększonego wydalania białka z moczem na początku obserwacji i wpływ zmniejszonej eGFR były niezależne od siebie, a współistnienie mikroalbuminurii oraz eGFR mniejszej niż 60 ml/min/1,73 m² wiązało się z dodatkowym zwiększeniem ryzyka: 3,2-krotnie dla incydentów sercowo-naczyniowych, 5,9-krotnie dla umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz 22,2-krotnie dla incydentów nerkowych.

Dodatkowe wskaźniki powikłań narządowych

W zaleceniach europejskich z 2007 roku wymieniono pewne dodatkowe wskaźniki powikłań narządowych, dla których dostępne były dowody znaczenia prognostycznego, ale trudno było przewidzieć stopień ich wykorzystania w praktyce klinicznej ze względu na wady mające znaczenie praktyczne, takie jak duży koszt i mała dostępność potrzebnych urządzeń, złożoność i czasochłonność procedur, a w kilku przypadkach brak standaryzacji wartości uzyskiwanych w różnych laboratoriach i krajach. Na podstawie danych, które pojawiły się w ciągu ostatnich dwóch lat, nie ma uzasadnienia dla rozszerzenia listy wskaźników powikłań narządowych uwzględnionych w zaleceniach z 2007 roku, chociaż coraz większa dostępność bardziej wyszukanych technik oraz mniejsze koszty ich stosowania wynikające z postępu technologicznego powodują, że w przyszłości prawdopodobnie nastąpi wprowadzenie takich nowych wskaźników do rutynowej praktyki.

W tym kontekście na szczególną wzmiankę zasługuje zastosowanie rezonansu magnetycznego. Niedawno opublikowane badanie, w którym systematycznie, chociaż nie w perspektywny sposób wykorzystywano obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego w grupie 142 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego, dostarczyło interesujących informacji, że nieme kliniczne zmiany w przebiegu choroby mózgowo-naczyniowej są nawet częstsze (44%) niż subkliniczne powikłania narządowe w sercu (21%) i nerkach (26%), a ponadto występują one często bez cech innych powikłań narządowych [21]. Coraz więcej dowodów wiąże również te zmiany z dysfunkcją poznawczą [22, 23], problemem o zasadniczym znaczeniu ze względu na starzenie się populacji [24]. W miarę jak rezonans magnetyczny jest coraz częściej wykorzystywany jako procedura diagnostyczna, można oczekiwać, że nieme kliniczne zmiany w przebiegu choroby mózgowo-naczyniowej będą coraz częściej oceniane w badaniach dotyczących rokowania w nadciśnieniu tętniczym oraz leczenia tego stanu.

W dwóch niezależnych badaniach potwierdzono ostatnio prognostyczną wartość zmian strukturalnych

w małych tętnicach podskórnych [25, 26]. Inwazyjny charakter tych pomiarów uniemożliwia jednak szersze wykorzystanie tej metody. Nowa, nieinwazyjna metoda oceny stosunku grubości błony środkowej do średnicy światła małych tętnic siatkówki wydaje się obiecująca, jeżeli chodzi o możliwości stosowania na dużą skalę [27], ale jej wartość predykcyjną wymaga jeszcze zbadania.

Dostępne dowody są wciąż niejednoznaczne, jeżeli chodzi o wskaźnik zmian naczyniowych, który był przedmiotem intensywnych badań w ciągu ostatniego dziesięciolecia, a mianowicie dysfunkcję śródbłonna. W reprezentatywnej populacyjnie grupie osób bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego (67% z nadciśnieniem tętniczym i 22% z cukrzycą) uczestniczących w badaniu mieszkańców północnego Manhattanu pomiary rozkurczu naczyń zależnego od przepływu pozwalały przewidywać występowanie incydentów sercowo-naczyniowych, ale efekt ten nie był niezależny od tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [28]. Również w dużej kohorcie pacjentów w podeszłym wieku uczestniczących w badaniu *Cardiovascular Health Study* ocena rozkurczu naczyń zależnego od przepływu dodawała bardzo niewiele do dokładności prognostycznej tradycyjnych czynników ryzyka [29]. Natomiast Muiesan i wsp. [30] donieśli ostatnio, że w małej grupie (n = 172) osób z niepowikłanym nadciśnieniem, które obserwowano przez mniej więcej 8 lat, zależny od przepływu rozkurcz tętnicy ramiennej mniejszy od mediany w całej badanej grupie, wiązał się z istotnym 2,7-krotnym wzrostem częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych nawet po uwzględnieniu wpływu wszystkich głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Ta sama grupa badaczy stwierdziła jednak również, że dysfunkcja śródbłonna w naczyniach podskórnych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie pozwalała przewidywać incydentów sercowo-naczyniowych [31], być może dlatego, że dysfunkcja śródbłonna w różnych częściach łożyskach naczyniowego może mieć różne znaczenie prognostyczne. Nie ulega wątpliwości, że wartość prognostyczna dysfunkcji śródbłonna w nadciśnieniu tętniczym wymaga dalszych badań.

Należy podkreślić, że uwzględnienie nowych wskaźników powikłań narządowych w ocenie łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego wymaga wykazania nie tylko prognostycznego znaczenia tych parametrów, ale również tego, że ich wykorzystanie powoduje poprawę zdolności przewidywania występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Udokumentowanie tego wcale nie jest łatwe, a nawet dostępne są dane wskazujące na to, że w pewnych przypadkach nowe czynniki ryzyka, które same mają istotną wartość prognostyczną, po uwzględnieniu razem z innymi parametrami nie zwiększają dokładności ilościowej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, a więc sprawiają jedynie, że procedury diagnostyczne stają się bardziej złożone, czasochłonne i kosztowne. Przykładem mogą być niedawno opublikowane wyniki uzyskane w badaniu *Framingham*, w którym wykazano, że

uwzględnienie markerów stanu zapalnego nie prowadzi do istotnej poprawy dokładności (tj. czułości i swoistości) oceny łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego [32].

Subkliniczne powikłania narządowe jako wskaźnik dużego ryzyka sercowo-naczyniowego

Mimo że subkliniczne powikłania narządowe bez wątplenia zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe, pojawia się pytanie, czy zawsze umieszczają one pacjenta w kategorii dużego ryzyka, czyli w grupie, w której bezwzględne ryzyko sercowo-naczyniowe wynosi co najmniej 20 incydentów sercowo-naczyniowych u 100 pacjentów w ciągu 10 lat. W zaleceniach europejskich z 2007 roku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i subklinicznymi powikłaniami narządowymi zaliczono do grupy dużego łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego. Potwierdzają to również nowe dowody dotyczące udziału subklinicznych powikłań narządowych w obrębie serca, naczyń i nerek w łącznym ryzyku sercowo-naczyniowym. Jeżeli chodzi o subkliniczne powikłania narządowe w sercu, to analiza danych uzyskanych w niektórych spośród głównych prospektywnych badań wskazuje na to, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym echokardiograficzne cechy LVH, zwłaszcza typu koncentrycznego, wiążą się z częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych równą lub większą niż 20% w ciągu 10 lat [5, 7, 33]. Częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych przekraczającą 20% w ciągu 10 lat stwierdzono również wśród mężczyzn — ale nie wśród kobiet — z echokardiograficznymi cechami LVH w populacji ocenianej w badaniu *Framingham* [34]. Wreszcie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym uczestniczących w badaniu CASE-J echokardiograficzne cechy LVH wiązały się z częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych wynoszącą 24% w ciągu 10 lat, natomiast wśród pacjentów bez LVH częstość ta wyniosła 10% [8].

Podobne dowody uzyskano dla uszkodzenia naczyń. U pacjentów w podeszłym wieku uczestniczących w badaniu *Cardiovascular Health Study* [35] częstość występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat przekraczała 20%, jeżeli IMT w tętnicy szyjnej wspólnej wynosiła 1,06 mm lub więcej (czwarty i piąty kwintyl rozkładu), natomiast była mniejsza niż 10% wśród osób z IMT w pierwszym kwintylu (< 0,87 mm). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym uczestniczących w badaniu ELSA [10] częstość występowania wszystkich (poważnych i drobnych) incydentów sercowo-naczyniowych przekraczała 20% w ciągu 10 lat, kiedy IMT (w tętnicy szyjnej wspólnej i rozwidleniu tętnicy szyjnej) mieściła się w trzecim lub czwartym kwartylu rozkładu ($\geq 1,16$ mm) lub kiedy wykryto co najmniej jedną blaszkę miażdżycową. Natomiast u pacjentów z IMT w pierwszym kwartylu (< 0,98 mm) częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych była mniejsza niż 10% w ciągu 10 lat. U pacjentów z naciś-

nieniem tętniczym częstość występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat przekraczała 20%, kiedy PWV (miara sztywności aorty) mierzona między tętnicą szyjną a tętnicą udową wynosiła co najmniej 16,3 m/s (piąty kwintyl), natomiast była mniejsza niż 10% u pacjentów w pierwszym i drugim kwintylu tego wskaźnika sztywności aorty [36]. Co więcej, w prospektywnej obserwacji stwierdzono, że nawet bezobjawowa choroba tętnic obwodowych, wykryta na podstawie dodatniego wyniku oceny wskaźnika kostka–ramię, wiązała się u mężczyzn z częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych bliską 20% w ciągu 10 lat [37, 38].

Wreszcie zarówno stare, jak i nowe dowody pozostawiają niewiele wątpliwości odnośnie tego, że u osób z nadciśnieniem tętniczym subkliniczne uszkodzenie nerek wiąże się z 10-letnim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowym wynoszącym 20% lub więcej. Już kilka lat temu stwierdzono, że upośledzona czynność nerek, zdefiniowana jako stężenie kreatyniny w surowicy przekraczające 1,5 mg/dl, jest związana z częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych wynoszącą co najmniej 20% w ciągu 10 lat [39, 40]. W niedawno opublikowanej pracy, w której przedstawiono wyniki prospektywnej obserwacji kohorty pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w Grecji [7], mała eGFR wiązała się z zapadalnością na incydenty sercowo-naczyniowe wynoszącą mniej więcej 20% w ciągu 10 lat, a jeszcze większą zapadalność obserwowano, kiedy mała eGFR występowała razem z LVH. Co więcej, wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, których prospektywnie obserwowali Jensen i wsp. [41], zapadalność na chorobę niedokrwienną serca wynosiła 20% w ciągu 10 lat, jeżeli występowała mikroalbuminuria, natomiast zaledwie 5% w przypadku niewystępowania mikroalbuminurii. Również w badaniu populacyjnym w Gubbio częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych przekraczała 20% w ciągu 10 lat, ale tylko u tych osób, u których mikroalbuminuria mieściła się w górnym decylnym rozkładu, a jednocześnie eGFR była w dolnym decylnym [16]. U ponad 78% z tych pacjentów występowało nadciśnienie tętnicze.

W zaleceniach europejskich z 2007 roku pacjentów z subklinicznymi powikłaniami narządowymi zaliczono do grupy dużego ryzyka również wtedy, kiedy BP mieściło się w zakresie wartości wysokich prawidłowych, ale trzeba przyznać, że dowody, że w tej grupie ów wzrost ryzyka był zawsze tak duży, są słabsze. Dla populacji ogólnej ocenianej w badaniu *Framingham* nie przedstawiono danych dotyczących wartości prognostycznej echokardiograficznych cech LVH oddzielnie u osób z prawidłowym BP lub nadciśnieniem [34]. Co więcej, w tej samej populacji związek dysfunkcji nerek z występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych zanikał po uwzględnieniu wpływu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym BP [42]. W badaniu populacyjnym PREVEND [43] mikroalbuminuria (wydalanie białka

z moczem w ilości 20–200 mg/l) wiązała się z 10-letnią umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych wynoszącą tylko 4,7%, a więc odpowiadającą umiarkowanemu ryzyku bezwzględnemu w klasyfikacji SCORE [44], a u osób bez nadciśnienia tętniczego ani cukrzycy w badaniu *Framingham* mikroalbuminuria powyżej mediany w tej populacji wiązała się z częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych wynoszącą tylko 8,8% w ciągu 10 lat, natomiast u osób z mikroalbuminurią poniżej mediany w tej populacji częstość ta wynosiła 2,9% [45].

Wartość prognostyczna regresji subklinicznych uszkodzeń narządowych uzyskanych pod wpływem leczenia hipotensyjnego

W europejskich wytycznych z 2007 roku podkreślono, że wywołane przez leczenie zmiany powikłań narządowych wpływają na częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych i w związku z tym zalecono, aby powikłania narządowe oceniać również podczas leczenia. Odniesiono się do danych uzyskanych w badaniu LIFE [46], w którym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym regresja echokardiograficznych cech LVH lub opóźnienie wzrostu LVM uzyskane w związku z leczeniem wiązały się ze zmniejszeniem częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych, w tym nagłych zgonów, w porównaniu z pacjentami, u których nie uzyskano regresji LVH lub nastąpiła dalsza progresja do LVH. Wspomniano również, że zarówno w badaniu LIFE [47], jak i w innych badaniach [48] stwierdzono podobną zależność między wywołanymi przez leczenie zmianami białkomoczu a występowaniem incydentów nerkowych lub sercowo-naczyniowych. Oznacza to, że w porównaniu z pacjentami, u których leczenie nie zmniejszyło białkomoczu lub wywarło na niego jedynie niewielki wpływ, redukcja proteinurii wiązała się z redukcją częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz ograniczeniem progresji do stadium schyłkowej niewydolności nerek.

Od 2007 roku dane na temat zależności między wywołanymi przez leczenie zmianami stopnia uszkodzenia serca a ochroną układu sercowo-naczyniowego zostały uzupełnione o kolejne analizy danych z badania LIFE, które wykazały, że również następujące pod wpływem leczenia zmiany wielkości lewego przedsionka [49], geometrii lewej komory [50] oraz elektrokardiograficznych cech LVH korelują z częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych [51]. Co więcej, donoszono, że w nadciśnieniu tętniczym nieodpowiednie zmiany LVM w czasie leczenia wywierają niekorzystny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe [52]. Wreszcie w niedawnej analizie danych uzyskanych w badaniu ELSA przeanalizowano po raz pierwszy wartość predykcyjną wywołanych przez leczenie zmian IMT w tętnicach szyjnych. W tej analizie nie udało się wykazać prognostycznego znaczenia zmian IMT pod wpływem leczenia, ale były one małe w porównaniu z dużymi osobniczymi różnicami IMT na początku ob-

serwacji, co powoduje, że sformułowanie definitywnych wniosków jest trudne [10].

Korelacja między wywołanymi przez leczenie zmianami białkomoczu a występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych została podważona przez niektóre wyniki badania ONTARGET. W tej próbie klinicznej, przeprowadzonej w bardzo dużej populacji pacjentów z dużym lub bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, w grupie leczonej kombinacją inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) i antagonisty receptora angiotensynowego wykazano w ciągu całego czasu trwania badania mniejszy wzrost białkomoczu w porównaniu z grupami otrzymującymi jeden z tych leków w monoterapii, ale temu względnie korzystnemu działaniu nie towarzyszyło zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych, a nawet wiązało się ono ze wzrostem częstości występowania incydentów nerkowych [53]. Te wyniki nie muszą jednak podważać słuszności ważnej koncepcji, że następujące pod wpływem leczenia zmiany białkomoczu mogą być wskaźnikiem silniej lub słabiej wyrażonych korzystnych efektów leczenia, ponieważ możliwe są alternatywne wytłumaczenia wyników uzyskanych w badaniu ONTARGET. Przykładowo, u większości pacjentów uczestniczących w tej próbie klinicznej czynność nerek była prawidłowa i tylko u niewielu chorych (4%) występował jawny białkomocz, co skutkowało małą częstością występowania ważnego punktu końcowego, mającego znaczenie dla ochrony nerek, czyli przewlekłej niewydolności nerek. Co więcej, w badanej populacji bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego silna blokada układu renina-angiotensyna, wywołana przez połączenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensynowego, mogła wywrzeć niekorzystne działanie, które zrównoważyło i zamaskowało korzystny wpływ związany ze zmniejszeniem białkomoczu. Za takim korzystnym wpływem przemawiają pewne niedawne analizy przeprowadzone w badaniu ADVANCE u pacjentów z cukrzycą typu 2. U tych chorych wartości białkomoczu obserwowane w trakcie leczenia wykazywały silny niezależny związek z zarówno incydentami nerkowymi, jak i incydentami sercowo-naczyniowymi. Wpływ proteinurii był niezależny od jednocześnie stwierdzanych wartości eGFR [18].

Wnioski

Dostępnych jest coraz więcej dowodów ważnego prognostycznego znaczenia subklinicznych powikłań narządowych. Zarówno u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jak i w populacji ogólnej obecność elektrokardiograficznych i echokardiograficznych cech LVH, obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych lub pogrubienie ścian tych tętnic, zwiększona sztywność tętnic, zmniejszona eGFR (oceniana za pomocą wzoru MDRD), a także mikroalbuminuria bądź białkomocz wiążą się ze znacznym zwiększeniem łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego, zwykle przesuwając pacjentów

Ramka 2. Rola subklinicznych powikłań narządowych w stratyfikacji łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego

- 1) Ocena łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest ważna dla optymalizacji decyzji dotyczących rozpoczęcia, intensywności i celów leczenia
- 2) Ilościowa ocena łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego musi obejmować poszukiwanie subklinicznych powikłań narządowych, które są częste u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i mają niezależne znaczenie prognostyczne
- 3) U pacjentów z nadciśnieniem obecność subklinicznych powikłań narządowych zwykle powoduje, że ryzyko sercowo-naczyniowe staje się duże. Same subkliniczne powikłania narządowe mogą nie wystarczać, aby ryzyko u osób z prawidłowym ciśnieniem mieściło się w kategorii dużego ryzyka, ale taka sytuacja może mieć miejsce w przypadku występowania licznych powikłań narządowych oraz zespołu metabolicznego
- 4) Jak przedstawiono szczegółowo w zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku, dokonując ilościowej oceny łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego, można uwzględnić kilka wskaźników uszkodzenia nerek, serca i naczyń. Ze względu na prostotę, powszechną dostępność i niewielki koszt do rutynowego stosowania nadają się wskaźniki wydalania białka z moczem (w tym mikroalbuminuria), eGFR (obliczana za pomocą wzoru MDRD) oraz elektrokardiogram. Echokardiografia i ultrasonografia naczyń są coraz łatwiej dostępne w Europie i można zachęcać do ich stosowania w ramach oceny pacjentów z nadciśnieniem tętniczym
- 5) Subkliniczne powikłania narządowe powinny być oceniane zarówno podczas przesiewowej (wstępnej) oceny, jak i w czasie leczenia, ponieważ pewne zmiany powikłań narządowych wywołane przez leczenie wykazują związek z sercowo-naczyniowymi i nerkowymi wynikami leczenia, a więc dostarczają informacji na temat tego, czy wybrane leczenie chroni pacjentów przed progresją powikłań narządowych, a potencjalnie również przed incydentami sercowo-naczyniowymi
- 6) Wykazano, że kilka innych wskaźników subklinicznych powikłań narządowych również ma znaczenie prognostyczne, ale ich złożoność, mała dostępność i duże koszty uniemożliwiają ich rutynowe wykorzystywanie w praktyce klinicznej. Jest jednak prawdopodobne, że w przyszłości dzięki postępowi technologicznemu niektóre z tych wskaźników znajdą częstsze zastosowanie. Każdy taki wskaźnik należy jednak brać pod uwagę tylko wtedy, gdy zwiększa on ogólną dokładność ilościowej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego

z nadciśnieniem do kategorii dużego ryzyka bezwzględnie. Wywołane przez leczenie zmiany LVH wykrywanego elektrokardiograficznie i echokardiograficznie odzwierciedlają wpływ leczenia na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych, dostarczając w ten sposób cennych informacji na temat tego, czy pacjenci są bardziej lub mniej skutecznie chronieni przez przyjętą strategię leczenia. Mimo pewnych rozbieżności w wynikach niedawno opublikowanych badań [53] mocne dowody pozwalają sądzić, że dotyczy to również następujących pod wpływem leczenia zmian wydalania białka z moczem, natomiast kwestia ta pozostaje otwarta w przypadku wywoływanych przez leczenie zmian w naczyniach. Ocena obecności subklinicznych powikłań narządowych ma więc niezwykle duże znaczenie w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Do tej oceny można wykorzystywać proste i tanie procedury, które mogą dostarczać rutynowych informacji przed leczeniem oraz w różnych momentach w trakcie leczenia. Ocena subklinicznych powikłań narządowych może również opierać się na bardziej wyszukanych metodach, które umożliwiają dokładniejsze scharakteryzowanie stanu serca i naczyń u pacjentów. We wszystkich przypadkach przydatna jest wieloczynnikowa ocena obecności powikłań narządowych, ponieważ uzyskane dane wskazują na to, że w przypadku występowania dwóch różnych nieprawidłowych parametrów (nawet jeżeli dotyczą one tego samego narządu) ryzyko powikłań może być większe i taka sytuacja w niemal nieunikniony sposób przesuwa pacjenta do kategorii dużego ryzyka sercowo-naczyniowego [7, 16].

Na podstawie opublikowanych danych nie jest jasne, czy subkliniczne powikłania narządowe mogą spowodować zwiększenie łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego do wartości odpowiadających dużemu ryzyku również u pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym.

Jeżeli jednak powikłania narządowe są szczególnie nasilone, dotyczą wielu narządów lub łączą się z występowaniem metabolicznych czynników ryzyka, to taka sytuacja wiąże się z 2- do 3-krotnym wzrostem ryzyka względnego również u osób z prawidłowym BP [11, 54–56]. Na tej podstawie w wytycznych z 2007 roku zalecano brać pod uwagę względnego jako wskazówki przemawiającej za potrzebą leczenia u pacjentów w młodym i średnim wieku. W tym kontekście należy również podkreślić, że występowanie niewykrytych powikłań narządowych u pacjentów, u których lekarze decydują się na leczenie, prawdopodobnie tłumaczy z pozoru paradoksalne wyniki kilku badań obserwacyjnych, w których stwierdzano, że częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych jest większa u leczonych niż nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem, nawet po uwzględnieniu zwykłych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i wcześniejszych wywiadów klinicznych [57–62]. Jest to też zgodne z obserwacjami i poglądami, że leczenie hipotensyjne, nawet jeżeli wywiera korzystny wpływ, zwykle nie pozwala na zmniejszenie dużego ryzyka całkowitego z powrotem do kategorii małego ryzyka [63]. Te wyniki prawdopodobnie odzwierciedlają fakt, że w praktyce klinicznej leczenie hipotensyjne odracza się często do czasu wystąpienia powikłań narządowych, kiedy całkowite odwrócenie tych zmian nie jest już możliwe [63, 64]. Powszechniejsza i pełniejsza ocena powikłań narządowych może więc ułatwić podejmowanie w bardziej właściwym momencie decyzji o rozpoczęciu leczenia i w ten sposób sprzyjać jego większej skuteczności.

Niektóre z kwestii omawianych w części niniejszego stanowiska poświęconej ocenie subklinicznych powikłań narządowych w celu stratyfikacji łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego podsumowano w ramce 2.

Tabela I. Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w momencie randomizacji w próbach klinicznych dotyczących leczenia hipotensyjnego u osób w podeszłym wieku

Badanie	Kwalifikujące kryteria BP		Średnie BP w momencie randomizacji	
	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]
EWPHE	160–239	lub 90–119	183	101
Coope/Warrender	> 170	lub > 105	196	99
SHEP	≥ 160	oraz < 90	170	77
STOP-1	≤ 180	lub ≥ 105	195	94
MRC-elderly	160–209	oraz < 115	185	91
Syst-Eur	160–219	oraz < 95	174	85
Syst-China	160–219	oraz < 95	171	86
SCOPE ^a	160–179	lub 90–99	166	90
HYVET	160–179	oraz < 110	173	91
JATOS	≥ 160	oraz < 120	171	89

BP — ciśnienie tętnicze; DBP — ciśnienie rozkurczowe; SBP — ciśnienie skurczowe. Zmodyfikowane za zgodą z [71]. ^aW badaniu SCOPE 50% pacjentów było wcześniej leczonych małą dawką tiazydu

Strategie w terapii hipotensyjnej

W głównych wytycznych [1, 65–70] dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego zaleca się rozpoczynanie podawania leków hipotensyjnych u wszystkich pacjentów z SBP wynoszącym 140 mm Hg lub więcej bądź też z rozkurczowym ciśnieniem tętniczym (DBP, *diastolic blood pressure*) wynoszącym 90 mm Hg lub więcej, a także taki dobór strategii leczenia, aby uzyskać obniżenie BP u pacjentów poniżej tych wartości. Zaleca się ponadto, aby rozpocząć farmakoterapię przy niższych wartościach BP, czyli w przypadku SBP wynoszącego 130–139 mm Hg i DBP wynoszącego 85–89 mm Hg u pacjentów z cukrzycą lub wywiadem choroby układu sercowo-naczyniowego bądź choroby nerek, dążąc u tych chorych do uzyskania wartości BP poniżej 130/80 mm Hg.

W wytycznych ESH/ESC z 2007 roku [1] uzupełniono te zalecenia informacjami o dowodach, na których je oparto, a kwestia ta została ostatnio ponownie krytycznie przeanalizowana przez członków obecnej Grupy Roboczej [71] w związku z dalszymi informacjami uzyskanymi w niedawnych próbach klinicznych. Celem niniejszego dokumentu ESH jest wyjaśnienie siły i rodzaju dowodów, na których oparto te zalecenia, aby w ten sposób ułatwić planowanie i prowadzenie przyszłych badań, które mogą wypełnić możliwe luki w dowodach.

Kiedy należy rozpocząć leczenie hipotensyjne?

W wytycznych zaleca się stosowanie leków hipotensyjnych u pacjentów z nadciśnieniem 1 stopnia i małym lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym, czyli w przypadku SBP pomiędzy 140 a 159 mm Hg i/lub DBP pomiędzy 90 a 99 mm Hg, jeżeli metody niefarmakologiczne okazały się nieskuteczne. Należy jednak zauważyć, że dowody przemawiające za tym zaleceniem

są nieliczne, ponieważ w starszych próbach klinicznych dotyczących „łagodnego nadciśnienia” uczestniczyli głównie pacjenci, u których BP mogło być wyższe od wartości definiujących nadciśnienie 1 stopnia [72, 73], lub też próby te obejmowały pacjentów z grupy dużego ryzyka [74]. Nawet niedawne badanie FEVER [75], które wspomniano w zaleceniach z 2007 roku jako przemawiające za interwencją u pacjentów z nadciśnieniem 1 stopnia z małym lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym, nie dostarczyło przekonujących dowodów, ponieważ średnie SBP w chwili włączenia do badania było tylko nieco mniejsze niż 160 mm Hg (159 mm Hg), duży odsetek pacjentów (89%) otrzymywał leki hipotensyjne na początku obserwacji, a u wielu pacjentów stwierdzono powikłania narządowe lub chorobę układu sercowo-naczyniowego w wywiadach, a więc nie należeli oni do kategorii małego lub umiarkowanego ryzyka [71].

W wytycznych stwierdzono również, że wartości progowe BP dla farmakoterapii nie zależą od wieku, i również u osób w podeszłym wieku zalecono rozpoczynanie podawania leków hipotensyjnych przy SBP wynoszącym co najmniej 140 mm Hg lub DBP wynoszącym co najmniej 90 mm Hg. Jednak, jak przedstawiono w tabeli I, do żadnej próby klinicznej u pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym [76–85] nie włączano osób z SBP odpowiadającym nadciśnieniu 1 stopnia (tj. < 160 mm Hg) [71]. Można więc dojść do wniosku, że obecne zalecenia dotyczące wartości BP, od których należy rozpocząć farmakoterapię u osób w podeszłym wieku, nie są oparte na wynikach prób klinicznych, ale stanowią pochodną innych wyników (patrz niżej), a do ich sformułowania zachęciły być może duże korzyści z leczenia hipotensyjnego wykazane we wszystkich dostępnych próbach klinicznych u osób w podeszłym wieku, chociaż trzeba przyznać, że były to osoby z początkowym wyższym BP.

Nie ma również zbyt wielu dowodów potwierdzających słusność zalecenia, aby rozpoczynać farmakoterapię u pacjentów z cukrzycą i ciśnieniem wysokim prawidłowym. Zalecenia są oparte w znacznym stopniu na wynikach „normotensyjnej” części badania ABCD [86], która ma jednak ważne ograniczenia: „prawidłowe BP” zdefiniowano jako SBP mniejsze niż 160 mm Hg, liczebność badanej grupy była mała (n = 480), głównym ocenianym parametrem była zmiana klirensu kreatyniny (bez istotnej statystycznie różnicy między grupami leczenia), a istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych w grupie przypisanej do bardziej intensywnego leczenia było ograniczone do zapadalności na udar mózgu, natomiast nie dotyczyło innych rodzajów incydentów sercowo-naczyniowych. Zalecenia są również oparte na analizach podgrup w dwóch dużych próbach klinicznych, MICROHOPE [87] i ADVANCE [88]. W badaniu MICROHOPE prawidłowe BP było jednak określane na podstawie wywiadów, nie podano wartości BP na początku obserwacji, a także nie przedstawiono istotności statystycznej zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych w grupie „normotensyjnej”. Natomiast w badaniu ADVANCE korzyści z leczenia hipotensyjnego były istotne u tych pacjentów, u których początkowe SBP wynosiło 140 mm Hg lub więcej, ale nie u pacjentów z SBP poniżej tej wartości. Podobne wyniki uzyskano również wtedy, gdy stratyfikacji dokonano na podstawie występowania lub braku nadciśnienia w wywiadach.

Silne zalecenia rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego w przypadku ciśnienia wysokiego prawidłowego formułowano również w odniesieniu do pacjentów z chorobą naczyniowo-mózgową w wywiadach. Oparto je na doniesieniu z badania PROGRESS [89], że u pacjentów po przebytych udarze mózgu lub incydencie przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) obniżenie BP wiązało się ze znacznym zmniejszeniem częstości występowania ponownych udarów oraz incydentów sercowo-naczyniowych zarówno u pacjentów z nadciśnieniem, jak i u pacjentów z prawidłowym BP. W tym badaniu nadciśnienie zdefiniowano jednak jako SBP wynoszące 160 mm Hg lub więcej, a w późniejszej analizie istotne zmniejszenie częstości występowania ponownych udarów pod wpływem leczenia zaobserwowano tylko wtedy, gdy SBP w momencie włączenia do badania wynosiło 140 mm Hg lub więcej [90]. Co więcej, początkowe wartości BP w badaniu PROGRESS podano bez uwzględnienia wcześniejszego leczenia (stosowanego u 50% pacjentów), a więc nie można ich wykorzystywać do podejmowania decyzji dotyczących rozpoznania farmakoterapii u uprzednio nieleczonych pacjentów. Postrzeganiu dowodów z badania PROGRESS nie pomogły również zasadniczo negatywne wyniki późniejszej dużej, kontrolowanej placebo próby klinicznej dotyczącej leczenia hipotensyjnego u pacjentów z chorobą naczyniowo-mózgową, badania

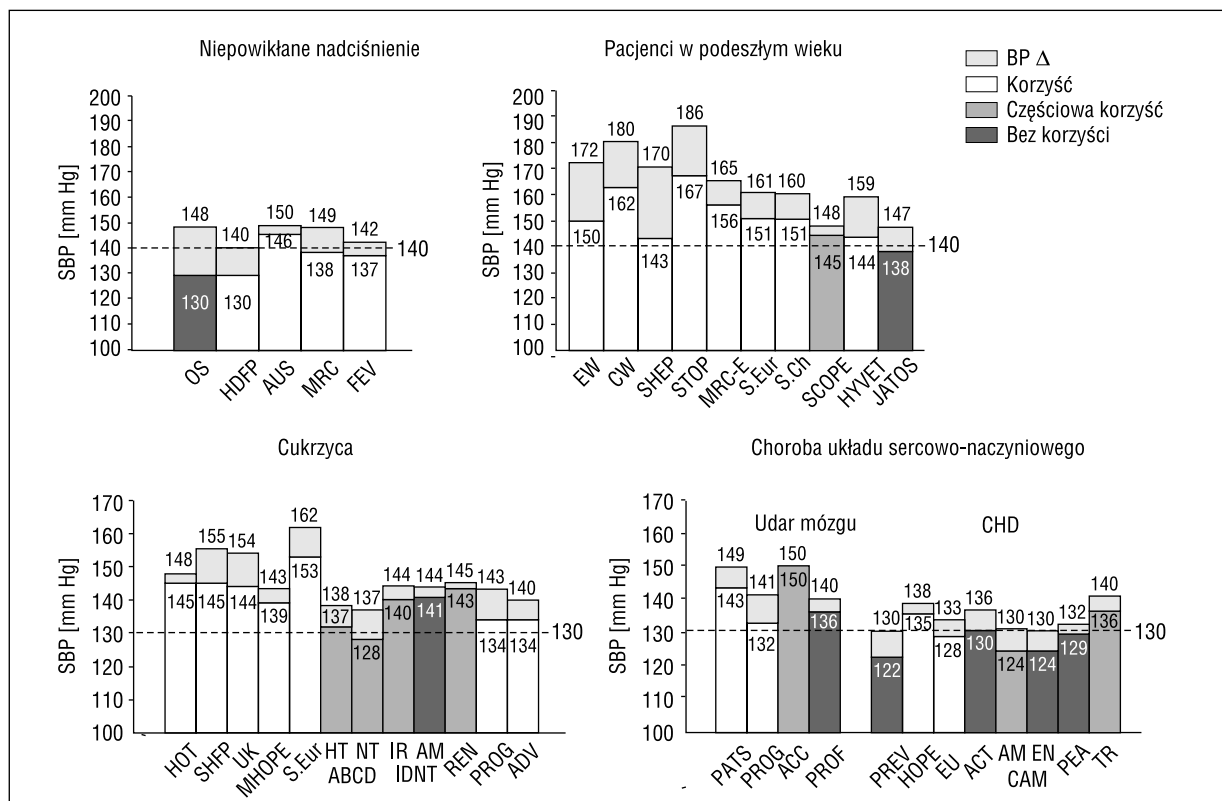
PROFESS [91]. Mimo że te negatywne wyniki mogą być różnie interpretowane [71, 92], pozostają one niepokojącą obserwacją, wymagającą bardziej bezpośredniej oceny w próbie klinicznej, która zostanie zaprojektowana w prostszy sposób.

Jak już omówiono w zaleceniach europejskich z 2007 roku [1] i dalej przeanalizowano w niedawnym przeglądzie [71], mimo że dostępne są wyniki nie mniej niż pięciu prób klinicznych [93–97], dane dotyczące tego, czy należy rozpoczynać farmakoterapię hipotensyjną u pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym i chorobą wieńcową, są niejednoznaczne. Po pierwsze, w większości prób klinicznych zwracano uwagę na domniemane swoiste działania badanych leków, a nie na ich działanie hipotensyjne, które czasami nie zostało w pełni ocenione ilościowo. Po drugie, w tych próbach klinicznych pacjentów dzielono dodatkowo w zależności od wyższego lub niższego BP w momencie włączenia do badania, dokonując tej oceny w czasie stosowania leków hipotensyjnych, a więc pacjenci z tak zwanym „prawidłowym” BP prawdopodobnie należeliby do wyższej kategorii BP, gdyby nie byli leczeni. Po trzecie stwierdzono znaczne rozbieżności wyników między próbami klinicznymi, a nawet w obrębie poszczególnych badań [71].

Docelowe ciśnienie tętnicze

Dostępne dowody dotyczące docelowych wartości BP podczas leczenia hipotensyjnego zostały ostatnio przeanalizowane przez niektórych członków tego komitetu i podsumowano je na rycinie 1 [71]. Jak przedstawiono na wykresie w lewym górnym rogu tej ryciny, w czterech spośród pięciu prób klinicznych u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem [72–75, 98] SBP w grupie aktywnego leczenia obniżono do mniej niż 140 mm Hg, natomiast pozostało ono nie mniejsze od tej wartości w grupie otrzymującej placebo lub kontrolnej. W trzech z owych czterech prób klinicznych ta różnica BP wiązała się z różnicą wyników leczenia, a w badaniu FEVER [75] taką różnicę uzyskano dla wartości BP podczas leczenia, które były tylko nieco mniejsze i nieco większe od 140 mm Hg. Uwzględniając zastrzeżenie wspomniane w poprzedniej części (że pacjenci nie zawsze należeli do grupy małego lub umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego i nie zawsze występowało u nich nadciśnienie 1 stopnia), te wyniki przemawiają za słusnością zalecenia sformułowanego w wytycznych, aby obniżyć SBP do mniej niż 140 mm Hg w ogólnej populacji pacjentów z nadciśnieniem 1 lub 2 stopnia z małym lub umiarkowanym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Próby kliniczne z oceną „twardych” punktów końcowych nie dowodzą natomiast słusności tego zalecenia w odniesieniu do pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym. Jak przedstawiono na wykresie w prawym górnym rogu na rycinie 1, mimo że we wszystkich próbach klinicznych [76–84] z wyjątkiem jednej [85]



Rycina 1. Skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) uzyskane u pacjentów przypisanych losowo do bardziej aktywnego (dolna część histogramów) lub mniej aktywnego (górna część histogramów) leczenia w próbach klinicznych u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem (wykres u góry po lewej), pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem (wykres u góry po prawej), pacjentów z cukrzycą (wykres u dołu po lewej) oraz pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego w wywiadach (wykres u dołu po prawej). Górna część histogramów wskazuje różnicę uzyskanego SBP między grupami. Stopień zacienienia dalszej części słupków oznacza odpowiednio od białego do ciemnoszarego: próby kliniczne, w których stwierdzono istotne korzyści z bardziej aktywnego leczenia; próby kliniczne, w których nie wykazano istotnych korzyści z bardziej aktywnego leczenia oraz próby kliniczne, w których istotne korzyści z bardziej aktywnego leczenia były ograniczone do niektórych drugorzędowych punktów końcowych; CHD — choroba wieńcowa. Skróty u dołu słupków oznaczają następujące próby kliniczne: OS — badanie OSLO; HDFP — badanie HDFP (warstwa I); AUS — badanie australijskie; MRC — badanie MRC (łagodne nadciśnienie); FEV — badanie FEVER; EW — badanie EWPHE; CW — Coope i Warrender; SHEP — badanie SHEP; STOP — badanie STOP; MRC-E — badanie MRC (podeszły wiek); S.Eur — badanie Syst-Eur; S.Ch — badanie Syst-China; SCOPE — badanie SCOPE; HYVET — badanie HYVET; JATOS — badanie JATOS; HOT — badanie HOT; UKPDS — badanie UKPDS; M.HOPE — badanie MICROHOPE; ABCD — badanie ABCD (HT — osoby z nadciśnieniem tętniczym, NT — osoby z prawidłowym ciśnieniem tętniczym); IDNT — badanie IDNT (IR — irbesartan, AM — amlodipina); REN — badanie RENAAL; PROG — badanie PROGRESS; ADV — badanie ADVANCE; PATS — badanie PATS; ACC — badanie ACCESS; PROF — badanie PROFESS; PREV — badanie PREVENT; HOPE — badanie HOPE; EU — badanie EUROPA; ACT — badanie ACTION; CAM — badanie CAMELOT (AM — amlodipina, EN — enalapril); PEA — badanie PEACE; TR — badanie TRANSCEND. Akronimy nazw prób klinicznych — patrz lista na końcu niniejszego opracowania. Zmodyfikowane za zgodą z [71]

w grupach pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym przypisanych losowo do bardziej aktywnego leczenia częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych była istotnie mniejsza, w żadnej z prób klinicznych (z wyjątkiem tej, w której uzyskano negatywne wyniki [85]), SBP w trakcie leczenia nie zostało obniżone poniżej 140 mm Hg. Nie ma zatem dowodów z prób klinicznych, które potwierdzałyby zalecenie sformułowane w wytycznych, aby u pacjentów w podeszłym wieku docelowe SBP również wynosiło mniej niż 140 mm Hg.

Na dolnych wykresach ryciny 1 przedstawiono, że sformułowane w wytycznych zalecenie, aby obniżyć BP poniżej 130/80 mm Hg u pacjentów z cukrzycą [86–88, 99–106] lub chorobą układu sercowo-naczyniowego w wywiadach [89, 91, 93–97, 107, 108], również nie

znajduje potwierdzenia w postaci jednoznacznych dowodów z prób klinicznych. W przypadku cukrzyca zalecenie intensywne leczenie wynikało prawdopodobnie z entuzjazmu wywołanego przez niektóre próby kliniczne, takie jak HOT [99] i Syst-Eur [102], w których wykazano większe bezwzględne zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych przypadające na małą różnicę BP u pacjentów z cukrzycą niż u pacjentów z nadciśnieniem bez cukrzyca. Jak przedstawiono na wykresie w lewym dolnym rogu ryciny 1, w rzeczywistości SBP poniżej 130 mm Hg osiągnięto tylko w jednej małej próbie klinicznej i wiązało się to z wątpliwym zmniejszeniem częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych [86]. Podobne wyniki charakteryzują badania u pacjentów z chorobą

naczyniowo-mózgową lub chorobą wieńcową w wywiadach, z tą dodatkową niejasnością, że w niektórych próbach klinicznych, w których zredukowano SBP poniżej 130 mm Hg, nie obserwowano korzyści z porównaniu z grupą z wyższymi wartościami BP podczas leczenia (wykres w prawym dolnym rogu ryc. 1).

Informacje z analiz *post hoc* w próbach klinicznych oraz z badań dotyczących powikłań narządowych

Informacje na temat progowych wartości BP dla rozpoczęcia leczenia oraz wartości docelowych podczas leczenia pochodzą również z analiz *post hoc* przeprowadzonych w próbach klinicznych z oceną twardych punktów końcowych, a także z badań, w których oceniano wpływ leczenia na powikłania narządowe o znaczeniu prognostycznym, chociaż trzeba przyznać, że są to słabsze dowody.

Analizy *post hoc* dotyczące częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych w zależności od BP uzyskanego podczas leczenia przeprowadzono w dużej grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w badaniu HOT [99], u pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego włączonych do badania VALUE [109, 110], badania INVEST [111–114] oraz badania ONTARGET [115, 116], a także u pacjentów z nefropatią cukrzycową w badaniu IDNT [117, 118]. W badaniu HOT najmniejszą częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych zaobserwowano dla SBP 138 mm Hg i DBP 82 mm Hg [99]. W badaniu VALUE u pacjentów z nadciśnieniem, u których uzyskano BP poniżej 140/90 mm Hg, niezależnie od rodzaju stosowanego leczenia stwierdzono wyraźne zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych (udar mózgu, zawału serca i hospitalizacji z powodu niewydolności serca) w porównaniu z pacjentami, u których BP w czasie leczenia utrzymywało się powyżej tych wartości [109]. W badaniu INVEST częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych zmniejszała się wraz ze wzrostem odsetka wizyt, podczas których stwierdzono dobrą kontrolę BP (< 140/90 mm Hg), nawet jeżeli skorygowano dane względem charakterystyki demograficznej pacjentów, występujących u nich stanów klinicznych oraz leczenia [112]. Tę większą ochronę przed incydentami sercowo-naczyniowymi związaną z wartościami BP podczas leczenia poniżej 140/90 mm Hg charakteryzowała tendencja do jeszcze rzadszego występowania incydentów sercowo-naczyniowych w miarę obniżania się uzyskanego SBP do około 130 mm Hg [113]. Natomiast w badaniu ONTARGET wyraźne korzyści z obniżenia BP obserwowano, kiedy początkowe SBP przekraczało 140 mm Hg, nawet po uwzględnieniu wpływu potencjalnych czynników zakłócających, a dla każdego początkowego BP jego większe obniżenie wiązało się zwykle z większą ochroną przed incydentami sercowo-naczyniowymi. Natomiast u pacjentów, u których początkowe SBP było bliskie

130 mm Hg, korzyść z leczenia była słabiej wyrażona i dotyczyła głównie występowania udarów mózgu [115]. Podobne wyniki przedstawiono ostatnio dla podgrupy pacjentów z cukrzycą włączonych do badania ONTARGET [116]. Wreszcie wśród pacjentów z nefropatią cukrzycową uczestniczących w badaniu IDNT zmniejszenie SBP poniżej 120 mm Hg wiązało się z mniejszą umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych [117], a także z coraz większą redukcją białkomoczu i częstości występowania schyłkowej niewydolności nerek [118].

Jeżeli chodzi o zależność między BP a subklinicznymi powikłaniami narządowymi, to dane z badania LIFE dowodzą, że częstość regresji LVH wykazuje liniową zależność od zmian BP wywołanych przez leczenie, a maksymalną skuteczność stwierdzono dla dużego obniżenia BP w stosunku do wartości zmierzonych w momencie włączenia do badania [119]. W ostatnio opublikowanym badaniu wykazano również, że występowanie elektrokardiograficznych cech LVH u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez cukrzycy jest ograniczane przez ściślejszą kontrolę BP w porównaniu z mniej ścisłą kontrolą BP (odpowiednio 131,9/77, 4 oraz 135,6/78,7 mm Hg) [120]. Co więcej, wyniki kilku badań dostarczyły dowodów, że leczenie hipotensyjne wiąże się ze zmniejszeniem lub opóźnieniem progresji wydalania białka z moczem, zarówno w zakresie wartości odpowiadających białkomoczowi, jak i w zakresie mikroalbuminurii, nawet kiedy początkowe BP jest mniejsze niż 140/90 mm Hg [121, 122]. Najnowszych danych dostarczyło badanie ADVANCE, w którym wykazano, że u pacjentów z cukrzycą, w większości otrzymujących leczenie hipotensyjne, dalsze obniżenie BP poprzez dołączenie kombinacji inhibitora ACE i diuretyku powodowało znaczne i istotne zmniejszenie częstości występowania nerkowych punktów końcowych. Dotyczyło to głównie pojawiania się, progresji lub też regresji wydalania białka z moczem i odnosiło się do szerokiego zakresu początkowych wartości SBP i DBP, od powyżej 160/100 mm Hg do mniej niż 120/70 mm Hg [123]. Iloraz ryzyka wystąpienia nerkowego punktu końcowego w grupie aktywnie leczonej w porównaniu z grupą kontrolną dla początkowych wartości SBP większych lub równych 160, 159–140, 139–120 oraz mniejszych niż 120 mm Hg wyniósł odpowiednio 0,81, 0,75, 0,85 oraz 0,70. Co więcej, w tej przeprowadzonej *post hoc* analizie danych z badania ADVANCE wykazano, że skorygowane ryzyko nerkowego punktu końcowego zmniejszało się stopniowo w miarę obniżania się SBP uzyskanego podczas leczenia do wartości około 110 mm Hg [123].

Zjawisko krzywej J

Ostatnio nastąpił pewien odwrót od być może nadmiernie entuzjastycznego podejścia do agresywnego obniżania BP, wynikający z danych uzyskanych w niektórych próbach klinicznych [91, 108], a także w przeprowadzonych *post hoc* analizach wyników innych prób

klinicznych u pacjentów z grupy dużego ryzyka [113, 115, 124]. Na podstawie tych danych pojawiły się wątpliwości związane z faktem, że u pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego leczenie hipotensyjne, które powoduje zmniejszenie SBP do wartości bliskich 120–125 mm Hg lub od nich niższych, a DBP poniżej 70–75 mm Hg, może wiązać się ze wzrostem, a nie dalszym zmniejszeniem częstości występowania incydentów wieńcowych, a więc ze zjawiskiem krzywej J. W związku z tym zaczęto ponownie zadawać pytanie, czy BP nie jest czasami obniżane nadmiernie, czego efektem może być niedostateczna perfuzja kluczowych narządów, powodująca wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego. Poszukując rozstrzygnięcia tego problemu, trzeba uwzględnić następujące kwestie. Po pierwsze, mimo że rzeczywiście musi istnieć taka wartość BP, poniżej której perfuzja narządów ulega pogorszeniu, to wyniki badań obserwacyjnych u pacjentów, u których początkowo nie stwierdzano choroby układu sercowo-naczyniowego [125], wykazały, że zależność między BP a częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych jest zasadniczo liniowa aż do bardzo niskich wartości BP (około 110/70 mm Hg), które jedynie wyjątkowo są osiągane poprzez leczenie hipotensyjne. Po drugie, istnieje możliwość, że u pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego upośledzenie mechanizmów zabezpieczających autoregulację powoduje zwiększenie progu BP, poniżej którego perfuzja narządów ulega zmniejszeniu [92, 126]. Stopień tego wzrostu (który może być różny u poszczególnych pacjentów w zależności od zaawansowania powikłań narządowych oraz wieku) nigdy nie został jednak jednoznacznie określony w próbach klinicznych, które zaprojektowano w celu zbadania zalet większego obniżenia BP w porównaniu z mniej intensywnym leczeniem. Po trzecie, mimo uwzględniania różnic początkowej charakterystyki demograficznej i klinicznej między grupami, w dokonywanych *post hoc* analizach wyników prób klinicznych nie można uniknąć problemu, jakim jest fakt, że w grupie, w której BP w trakcie leczenia było najmniejsze, ryzyko sercowo-naczyniowe było początkowo największe i to ono przyczyniało się zarówno do nadmiernego obniżenia BP, jak i częstszego występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Przemawiają za tym dowody wskazujące na podobne zjawisko krzywej J w grupach otrzymujących placebo w kilku próbach klinicznych [127]. Po czwarte, we wszystkich tych analizach zgodnie wykazano, że najmniejszej częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych odpowiada dość szeroki zakres wartości BP: 120–140 mm Hg dla SBP oraz 70–80 mm Hg dla DBP. Można więc sądzić, że w tym zakresie wartości BP różnice uzyskanego ochronnego wpływu na serce i duże naczynia są małe [71]. Jest to zgodne z wynikami badań obserwacyjnych, w których stwierdzono, że zależność między BP a występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych jest liniowa, kiedy występowanie incydentów sercowo-naczyniowych wyrazi się w skali lo-

garytmicznej [125], co wskazuje na mniejsze bezwzględne różnice w przypadku niższych wartości BP.

Czy zalecenia z 2007 roku powinny wciąż obowiązywać?

Mimo że dowody z prób klinicznych są nieliczne, wydaje się zasadne, aby ponownie potwierdzić, że u pacjentów z nadciśnieniem 1 stopnia z grup małego i umiarkowanego ryzyka należy rozpoczynać farmakoterapię, jeżeli po odpowiednim okresie zmian stylu życia mających na celu obniżenie BP poniżej 140/90 mm Hg nie uzyskano tego efektu leczenia, czyli BP nadal wynosi 140/90 mm Hg lub więcej. Na celowość rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego w nadciśnieniu 1 stopnia (bez czekania, aż BP wzrośnie do wartości odpowiadających nadciśnieniu 2 stopnia lub wystąpią powikłania narządowe) wskazuje również analiza wszystkich głównych prób klinicznych, w których stosowano leki hipotensyjne [63]. W tej analizie stwierdzono, że w próbach klinicznych u pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego ryzyko resztkowe (*residual risk*), czyli ryzyko pozostałe po zastosowaniu intensywnego leczenia, często obejmującego również podawanie leków hipolipemizujących i przeciwplateletowych, bardzo rzadko zmniejsza się poniżej wartości progowej definiującej stan dużego ryzyka (tj. 10-letnia częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych równa 20%). Oznacza to, że pomimo zmniejszenia ryzyka dzięki leczeniu, początkowo duże ryzyko wciąż pozostaje duże. Natomiast w próbach klinicznych obejmujących pacjentów, u których ryzyko sercowo-naczyniowe było początkowo małe lub umiarkowane, często udaje się zmniejszyć ryzyko resztkowe do mniej niż 10% w ciągu 10 lat, z czego wynika, że wcześniejsze rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego może być korzystne. Te argumenty przemawiają za przyjmowaniem podobnych progowych i docelowych wartości BP dla farmakoterapii u osób w podeszłym wieku. W warunkach obecnej dostępności dobrze tolerowanych leków obniżanie BP nie wydaje się związane z jakimikolwiek istotnym wzrostem częstości występowania działań niepożądanych, a także ryzyka sercowo-naczyniowego lub innego niż sercowo-naczyniowe.

Celowość rozpoczęcia farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z cukrzycą i ciśnieniem wysokim prawidłowym nie znajduje obecnie potwierdzenia w dowodach z prospektywnych prób klinicznych. To samo dotyczy również niższego docelowego BP (< 130/80 mm Hg) zalecanego u pacjentów z cukrzycą, ale w rzeczywistości nigdy nieosiągniętego w żadnej dużej próbie klinicznej i rzadko uzyskiwanego w zwykłej praktyce. Wydaje się, że obecnie najlepszych wskazówek ułatwiających podejmowanie decyzji dotyczących progowych i docelowych wartości BP u pacjentów z cukrzycą może dostarczyć monitorowanie subklinicznych powikłań narządowych, a zwłaszcza mikroalbuminurii i białkomoczu. Być może, przynajmniej do czasu zakończenia takich badań, jak ACCORD (w którym ocenia się

prospektywnie korzyści z docelowego BP poniżej 140 lub 120 mm Hg [128]), może być przydatne zalecenie, aby u pacjentów z cukrzycą obniżać SBP znacznie poniżej 140 mm Hg, nie podając jednak określonych wartości docelowych, których wartość jest nieudowodniona. Takie zalecenie byłoby zgodne z wynikami badania ADVANCE, w którym makro- i mikronaczyniowe korzyści z leczenia hipotensyjnego obserwowano u pacjentów z cukrzycą, u których obniżono SBP do mniej niż 135 mm Hg, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, u których SBP pozostało na poziomie około 140 mm Hg [88]. Podobnie ostrożne zalecenia można sformułować dla pacjentów po uprzednio przeżytym incydencie sercowo-naczyniowym, u których obecne dowody z prób klinicznych są kontrowersyjne w odniesieniu do zarówno rozpoczynania farmakoterapii hipotensyjnej, kiedy BP mieści się w zakresie wartości wysokich prawidłowych, jak i korzyści z dążenia do docelowego BP wynoszącego mniej niż 130/80 mm Hg.

Jak dotąd nie przeprowadzono żadnej prospektywnej próby klinicznej z oceną twardych punktów końcowych u tych pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym, których w zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku [1] wstępnie sklasyfikowano jako grupę dużego ryzyka sercowo-naczyniowego ze względu na obecność wielu czynników ryzyka, zespołu metabolicznego lub powikłań narządowych. Jak już wspomniano, w tym zakresie BP subkliniczne powikłania narządowe nie zawsze muszą wiązać się z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i nie jest jasne, jak często to następuje. Dowody przemawiające za stosowaniem u tych pacjentów interwencji obniżających BP są ograniczone do uzyskanych w badaniach TROPHY [129] i PHARAO [130], w których podawanie leku hipotensyjnego opóźniało wystąpienie nadciśnienia (tj. przekroczenie wartości progowej 140/90 mm Hg). Nie ustalono jednak, czy do tego celu należy dążyć głównie poprzez modyfikację stylu życia czy też łączyć je ze stosowaniem leków hipotensyjnych.

Kiedy formułuje się zalecenia dotyczące praktyki klinicznej, na większą uwagę zasługuje jeszcze jedna kwestia. Z różnych przyczyn (koszty, coraz częstsze rezygnacje pacjentów z udziału w badaniu, trudności związane z długoterminowym leczeniem) randomizowane próby kliniczne mogą trwać tylko kilka lat, a więc ekstrapolowanie ich wyników w odniesieniu do często znacznie większej oczekiwanej długości życia pacjentów nie jest wolne od pewnych ograniczeń. Ta ekstrapolacja może nie uwzględniać tego, że korzyści z leczenia hipotensyjnego mogą z czasem stawać się coraz wyraźniejsze, być może dlatego, że regresja powikłań narządowych następuje powoli, analogicznie do długotrwałego procesu przebudowy dużych i małych tętnic oraz serca w związku ze wzrostem BP [131]. Wydaje się, że potwierdzają to wyniki paru prób klinicznych, w których pacjentów obserwowano przez kilka lat po zakończeniu losowo przypisanego leczenia. Na przykład w badaniach Syst-Eur i SHEP korzystny wpływ leczenia

hipotensyjnego na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych pozostawał widoczny przez lata po zakończeniu podwójnie zaślepionej fazy badania, mimo że w okresie przedłużonej obserwacji rozpoczęto leczenie hipotensyjne również w grupie otrzymującej placebo [132, 133]. Podobną trwałość efektów leczenia (*legacy effect*), stwierdzono również w badaniu Steno 2 [134], w którym w ciągu 13,3 roku obserwacji od zakończenia interwencji polegającej na intensywnej wielokierunkowej terapii, obejmującej również podawanie leków hipotensyjnych, opisano utrzymywanie się korzystnego wpływu leczenia na mikro- i makronaczyniowe powikłania cukrzycy typu 2, a także w badaniu UKPDS [135], w którym w 10-letniej obserwacji stwierdzono utrzymywanie się efektów wcześniejszej 10-letniej intensywnej kontroli stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą.

Najważniejsze kwestie dotyczące progowych wartości BP dla rozpoczynania leczenia oraz docelowego BP podczas leczenia podsumowano w ramkach 3 i 4.

Strategie leczenia

Wybór leków hipotensyjnych

W europejskich zaleceniach z 2003 roku [136] i 2007 roku [1] dokonano przeglądu licznych randomizowanych prób klinicznych dotyczących leczenia hipotensyjnego, porównujących zarówno aktywne leczenie z placebo, jak i schematy leczenia oparte na podawaniu różnych leków (ramka 5). Na podstawie tych analiz wynioskowano, że główne korzyści z leczenia hipotensyjnego wynikają z samego obniżenia BP i są w znacznym stopniu niezależne od tego, jakie leki się stosuje. Stwierdzono, że diuretyki tiazydowe (a także tiazydopodobne — chlortalidon i indapamid), β -adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensynowego mogą odpowiednio obniżać BP oraz powodować istotną i ważną klinicznie poprawę rokowania sercowo-naczyniowego. Wszystkie te leki nadają się do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego zarówno w monoterapii, jak i w pewnych wzajemnych połączeniach.

Kwestia równoważności poszczególnych klas leków hipotensyjnych, a także różnych leków z danej klasy jest dyskutowana od dawna, począwszy od lat siedemdziesiątych XX wieku, kiedy pochopnie wysunięto podejrzenie, że rezerpina może przyczyniać się do rozwoju raku sutka [137], a następnie prowadzonej w latach dziewięćdziesiątych kampanii przeciwko antagonistom wapnia, które oskarżano jako odpowiedzialne za incydenty wieńcowe, krwawienia i nowotwory [138, 139]. Kiedy nawet sami oskarżyciele oczyścili antagonistów wapnia z tych zarzutów, ostatnio różne grupy badaczy zaczęły zwracać uwagę na możliwą mniejszą skuteczność β -ad-

Ramka 3. Rozpoczynanie leczenia

- 1) Pomimo niewielu dowodów z prób klinicznych wydaje się uzasadnione, aby zalecać rozpoczynanie farmakoterapii po odpowiednio długim okresie zmian stylu życia u pacjentów z nadciśnieniem 1 stopnia (SBP 140–159 mm Hg lub DBP 90–99 mm Hg) z grupy małego lub umiarkowanego ryzyka. W przypadku nadciśnienia 1 stopnia oraz dużego ryzyka, a także nadciśnienia 2 lub 3 stopnia, wskazane jest szybsze rozpoczynanie leczenia
- 2) U pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym (SBP 130–139 mm Hg lub DBP 85–89 mm Hg) bez cukrzycy ani uprzednio przebytego incydentu sercowo-naczyniowego nie ma dowodów z prób klinicznych, które potwierdzałyby korzyści z leczenia, z wyjątkiem opóźnienia wystąpienia nadciśnienia (tj. przekroczenia wartości progowej 140/90 mm Hg)
- 3) Obecnie nie ma dowodów z prospektywnych prób klinicznych, które potwierdzałyby celowość rozpoczynania leczenia hipotensyjnego u pacjentów z cukrzycą i ciśnieniem wysokim prawidłowym. Wydaje się jednak rozsądne, aby zalecać rozpoczynanie leczenia u pacjentów z cukrzycą i ciśnieniem wysokim prawidłowym, u których występują powikłania narządowe (szczególnie mikroalbuminuria lub białkomocz)
- 4) Dowody z prób klinicznych dotyczące farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów po uprzednio przeżytym incydencie sercowo-naczyniowym, u których nie stwierdza się nadciśnienia tętniczego, są kontrowersyjne i konieczne jest ukończenie dalszych prób klinicznych, zanim będzie można sformułować jednoznaczne zalecenia odnoszące się do tej grupy chorych
- 5) Rozważne wydaje się zalecenie, aby leczenie hipotensyjne zasadniczo rozpoczynać wcześniej, zanim pojawią się powikłania narządowe, staną się one nieodwracalne lub wystąpi incydent sercowo-naczyniowy, ponieważ u pacjentów z nadciśnieniem z grupy dużego ryzyka nawet intensywne farmakoterapia ukierunkowana na poprawę stanu układu krążenia, mimo że korzystna, nie pozwala na zmniejszenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego poniżej progę dużego ryzyka

Ramka 4. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego podczas leczenia

- 1) Ogólnie rzecz biorąc, dostępne są wystarczające dowody, aby zalecać obniżanie SBP poniżej 140 mm Hg (i DBP poniżej 90 mm Hg) u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, zarówno z grup małego i umiarkowanego ryzyka, jak i z grupy dużego ryzyka. Takich dowodów brakuje tylko dla pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym, u których w randomizowanych próbach klinicznych nigdy nie zbadano korzyści z obniżania SBP poniżej 140 mm Hg
- 2) Sformułowane we wcześniejszych wytycznych zalecenie dążenia do niższego docelowego SBP (< 130 mm Hg) u pacjentów z cukrzycą, a także pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego (po uprzednio przeżytym incydencie sercowo-naczyniowym) może być zasadne, ale nie zostało jednoznacznie potwierdzone przez dowody z badań. W żadnej randomizowanej próbie klinicznej u pacjentów z cukrzycą nie obniżono SBP poniżej 130 mm Hg, wykazując korzyści z takiego leczenia, natomiast w próbach klinicznych, w których zredukowano SBP poniżej 130 mm Hg u pacjentów po uprzednio przeżytym incydencie sercowo-naczyniowym, uzyskano kontrowersyjne wyniki
- 3) Pomimo oczywistych ograniczeń i mniejszej siły uzyskiwanych w ten sposób dowodów przeprowadzone *post hoc* analizy danych z prób klinicznych wskazują na zmniejszanie się częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych w miarę obniżania SBP aż do około 120 mm Hg, a DBP do około 75 mm Hg, chociaż dodatkowe korzyści z leczenia po osiągnięciu tych niskich wartości BP stają się dość małe. Przy tych niskich wartościach BP obserwowano również czasami korzystny wpływ na powikłania narządowe. Jeżeli nie osiągnie się jeszcze niższego BP, to występowanie zjawiska krzywej J jest mało prawdopodobne, być może z wyjątkiem pacjentów z zaawansowanymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach
- 4) Na podstawie obecnie dostępnych danych zasadne wydaje się być zalecenie obniżania SBP/DBP do wartości w przedziale 130–139/80–85 mm Hg, być może bliżej dolnego końca tego przedziału, u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Pożądane byłoby jednak uzyskanie pewniejszych dowodów z odpowiednio zaprojektowanych randomizowanych prób klinicznych

Ramka 5. Wybór leków hipotensyjnych

- 1) Duże metaanalizy dostępnych danych potwierdzają, że główne klasy leków hipotensyjnych, czyli: diuretyki, inhibitory ACE, antagoniści wapnia, antagoniści receptora angiotensynowego i β -adrenolityki, nie różnią się istotnie ogólną skutecznością hipotensyjną w leczeniu nadciśnienia
- 2) Nie ma również jednoznacznych dowodów, że główne klasy leków różnią się pod względem zmniejszania łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego lub ochrony przed poszczególnymi rodzajami incydentów, takimi jak udar mózgu czy zawał serca. W rezultacie można potwierdzić zasadność wniosku sformułowanego w zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku, że do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego nadaje się te wszystkie pięć klas leków, czyli diuretyki, inhibitory ACE, antagoniści wapnia, antagoniści receptora angiotensynowego oraz β -adrenolityki
- 3) Ponieważ odsetek pacjentów odpowiadających na dowolną klasę leków jest ograniczony, a pacjenci odpowiadający na jeden lek często nie odpowiadają na inny, utrzymywanie możliwości wyboru spośród wielu leków zwiększa szansę uzyskania kontroli BP u większego odsetka pacjentów z nadciśnieniem. Ma to zasadnicze znaczenie, ponieważ ochrona układu sercowo-naczyniowego przez leczenie hipotensyjne zależy w znacznym stopniu od samego obniżenia BP, niezależnie od tego, w jaki sposób się je uzyska
- 4) Każda klasa leków ma swoje przeciwwskazania w określonych sytuacjach klinicznych, natomiast w innych wywiera szczególnie korzystne działania i na tej podstawie należy dokonywać wyboru leku bądź leków. Tradycyjne dzielenie leków na te pierwszego, drugiego, trzeciego czy dalszego wyboru, przyjmując jako punkt odniesienia „przeciętnego” pacjenta, jest obecnie słabo uzasadnione z zarówno naukowego, jak i praktycznego punktu widzenia, a więc należy unikać takiego szeregowania leków
- 5) Leki działające poprzez bezpośrednie hamowanie aktywności reniny są obecnie jedyną nową klasą leków hipotensyjnych, która została ostatnio wprowadzona do praktyki klinicznej. Kilka dalszych nowych klas leków znajduje się obecnie w fazie wczesnych badań eksperymentalnych. Wybiórcza blokada receptorów endoteliny stwarza pewne nadzieje na poprawę częstości kontroli BP u pacjentów z nadciśnieniem, którzy wykazują oporność na terapię wielolekową

renolityków i diuretyków, a także inhibitorów ACE pod względem zapobiegania udarom mózgu oraz antagonistów receptora angiotensynowego pod względem zapobiegania incydom wieńcowym. Rzecz jasna, zwracanie bacznej uwagi na możliwe działania niepożądane lub ograniczenia zarówno nowych, jak i starych leków jest obowiązkiem lekarzy oraz epidemiologów klinicznych i takie zastrzeżenia muszą być traktowane poważnie przez członków komitetów opracowujących zalecenia. Z drugiej jednak strony, nieuzasadnione podejrzenia nie powinny prowadzić do tego, że pacjenci zostają pozbawieni korzyści ze stosowania leków.

Beta-adrenolityki

Dowody, które spowodowały, że zakwestionowano zasadność dalszego zaliczania β -adrenolityków do leków hipotensyjnych pierwszego wyboru [140], a w zaleceniach brytyjskich obniżono rangę tych leków [141], zostały przedyskutowane w zaleceniach europejskich z 2007 roku. Od tamtego czasu wysunięto nowe argumenty dotyczące miejsca β -adrenolityków wśród leków hipotensyjnych [142–144]. W metaanalizie dziewięciu spośród 22 randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych z użyciem β -adrenolityków [145] stwierdzono istotną odwrotną korelację między częstością rytmu serca uzyskaną w wyniku leczenia β -adrenolitykiem a częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych (tj. im mniejszą częstość rytmu serca uzyskano, tym większa była częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych), w tym zawałów serca i incydentów niewydolności serca, dla których wykazano korzystny wpływ blokady receptorów β -adrenergicznych [146, 147]. Z kolei w niedawnej metaanalizie 147 randomizowanych prób klinicznych (największej z obecnie dostępnych) stwierdzono jedynie nieco gorszą skuteczność β -adrenolityków pod względem zapobiegania udarom mózgu (zmniejszenie częstości występowania o 17% w porównaniu ze zmniejszeniem o 29% podczas stosowania innych leków), natomiast podobną w porównaniu z innymi lekami skuteczność pod względem zapobiegania incydom wieńcowym i niewydolności serca, a także większą skuteczność w porównaniu z innymi lekami u pacjentów po niedawnym incydencie wieńcowym [148]. Co więcej, ostatnio opublikowane wyniki 20-letniej obserwacji w badaniu UKPDS [149], w którym porównywano atenolol i kaptopril w cukrzycy, wskazują na podobną częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów otrzymujących β -adrenolityk lub inhibitor ACE, przy czym zmniejszenie umieralności ogólnej wypadło korzystniej dla β -adrenolityku. Jest to zgodne z retrospektywnymi danymi obserwacyjnymi uzyskanymi u dużej liczby pacjentów otrzymujących różnego rodzaju leczenie hipotensyjne przez dłuższy czas niż w randomizowanych próbach klinicznych, które wskazują na to, że częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych w czasie leczenia opartego na

podawaniu atenololu nie była większa niż w przypadku stosowania innych leków hipotensyjnych [150].

Nie przeprowadzono wreszcie żadnej systematycznej analizy dotyczącej możliwej roli mniejszej redukcji BP podczas leczenia opartego na podawaniu β -adrenolityku w tych próbach klinicznych, w których stwierdzono słabszy wpływ β -adrenolityków na udar mózgu. Na przykład interpretacja danych z badania ASCOT dotyczących występowania udaru mózgu w kontekście wyników analizy metaregresji przeprowadzonej przez *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* [151] wyraźnie wskazuje na to, że obserwowany iloraz szans jest bardzo bliski wartości, której można oczekiwać w związku z różnicą SBP o 2,7 mm Hg między grupami leczonymi β -adrenolitykiem i diuretykiem lub antagonistą wapnia i inhibitorem ACE [152]. W sumie jednak nie wydaje się, aby β -adrenolityki były systematycznie gorsze niż inne leki hipotensyjne pod względem zdolności obniżania BP. W niedawnej łącznej analizie obejmującej ponad 40 000 pacjentów otrzymujących różne leki w monoterapii nie wykazano niższości (a być może nawet liczbową wyższość) monoterapii β -adrenolitykami [153] pod względem obniżania BP w tętnicy ramiennej. Z takich badań jak CAFÉ [154] wynika jednak, że przy takiej samej wartości SBP w tętnicy ramiennej centralne SBP może być większe w przypadku podawania β -adrenolityków niż innych leków hipotensyjnych ze względu na większe odbicie fali z powodu bradykardii i/lub skurczu naczyń obwodowych. Ta interesująca obserwacja zasługuje na potwierdzenie, chociaż jej rzeczywisty wpływ na leczenie hipotensyjne może być mały, gdyż wiadomo, że różnice między obwodowym a centralnym BP zmniejszają się w starszym wieku [155, 156], kiedy zarówno naciśnienie, jak i leczenie hipotensyjne są najczęstsze.

Nie ulega wątpliwości, że β -adrenolityki, a także diuretyki (zwłaszcza kiedy obie te klasy stosuje się razem) wywierają niekorzystne działania metaboliczne oraz sprzyjają występowaniu cukrzycy [157, 158] u zagrożonych nią pacjentów, takich jak osoby z zespołem metabolicznym lub nieprawidłową tolerancją glukozy [55, 159, 160]. Znaczenie tego zjawiska mogło jednak zostać zawyżone przez sposób, w jaki analizowano wyniki większości prospektywnych badań i prób klinicznych, czyli ograniczając analizy zmian stężenia glukozy w osoczu lub przepisywanych leków przeciwcukrzycowych do pacjentów, u których początkowo nie stwierdzano cukrzycy lub stężenie glukozy we krwi wynosiło mniej niż 7,0 mmol/l (126 mg/dl). Niedawna analiza danych z 3,8-letniej obserwacji w badaniu ELSA wykazała natomiast, że oprócz pewnej liczby nowych rozpoznań cukrzycy na koniec tego badania wśród pacjentów, u których nie stwierdzano cukrzycy na początku obserwacji, odnotowano również pewną liczbę przypadków, w których rozpoznanie cukrzycy na początku obserwacji nie zostało potwierdzone w momencie zakończenia bada-

nia. W sumie jednak bilans występowania nowych przypadków cukrzycy wypada niekorzystnie [160]. Co więcej, wciąż nie jest jasne, czy cukrzyca wywołana przez lek wiąże się z takim samym niekorzystnym rokowaniem jak naturalnie występująca cukrzyca: niektórzy autorzy zwracają uwagę na badania, w których stwierdzono, że u pacjentów z nowo stwierdzoną cukrzycą częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych nie była zwiększona ani w czasie trwania próby klinicznej, ani w ciągu kilku lat po jej zakończeniu [133, 161], natomiast inni podkreślają przeciwnie wnioski wynikające z innych badań [143, 162–164].

Jest również prawdą, że w porównaniu z innymi lekami w próbach klinicznych, w których punktem końcowym były subkliniczne powikłania narządowe, wykazano, że β -adrenolityki są mniej skuteczne niż inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensynowego i antagoniści wapnia pod względem stopnia redukcji zwiększonej masy lewej komory [165], zwiększonej IMT w tętnicach szyjnych [166], sztywności aorty [131] oraz zwiększonego stosunku grubości ściany do średnicy światła w małych tętnicach [167–169] i można przypuszczać, że w dłuższej perspektywie będzie to prowadziło do mniejszej ochrony serca i dużych naczyń. Omawiając owe zastrzeżenia dotyczące β -adrenolityków, nie należy jednak ignorować tego, że nie jest to jednorodna klasa leków i wydaje się, że β -adrenolityki o działaniu naczyniorozszerzającym, takie jak celiprolol, karwedilol i nebiwolol, nie mają niektórych negatywnych właściwości opisanych w przypadku innych β -adrenolityków. Na przykład celiprolol zmniejsza sztywność aorty i centralne ciśnienie tętna [170], czego nie wywołuje atenolol [131]. W dawkach wywołujących takie samo obniżenie BP nebiwolol powoduje istotnie mniejsze zwolnienie czynności serca niż atenolol [171], a ze względu na tę słabiej wyrażoną bradykardię w połączeniu z rozszerzeniem naczyń obwodowych wpływ nebiwololu na centralne BP jest korzystniejszy niż wpływ atenololu [172]. W badaniu GEMINI [173] karwedilol wywierał mniej niekorzystny wpływ na stężenie hemoglobiny A_{1c} (HbA_{1c}), cholesterolu całkowitego i triglicerydów niż metoprolol. Stwierdzono również, że w przeciwieństwie do metoprololu nebiwolol zwiększa insulinowrażliwość [174] i wywiera takie same działania metaboliczne jak inhibitor ACE [175]. Zarówno karwedilol, jak i nebiwolol stosowano w próbach klinicznych z oceną twardych punktów końcowych w przewlekłej niewydolności serca (choć trzeba przyznać, że nie w nadciśnieniu tętniczym), w których stwierdzono, że leki te zmniejszały częstość występowania głównego punktu końcowego obejmującego zgon i hospitalizację [176]: w badaniu COMET leczenie karwedilolem wiązało się z mniejszą liczbą nowych przypadków cukrzycy niż leczenie metoprololem [177], a w badaniu SENIORS częstość występowania nowych przypadków cukrzycy była taka sama w grupach otrzymujących nebiwolol i placebo [178]. W porównaniu z metoprololem karwedilol wywoływał

istotnie mniej przypadków mikroalbuminurii i progresji do białkomoczu u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą [173], a ostatnio wykazano, że nebiwolol wywiera korzystny wpływ na rezerwę przepływu wieńcowego i ciśnienie napełniania lewej komory w sercu uszkodzonym pod wpływem nadciśnienia tętniczego [179]. Kwestia, czy ochronny wpływ karwedilolu i nebiwololu na serce i duże naczynia, który wykazano u pacjentów z niewydolnością serca, dotyczy również pacjentów z nadciśnieniem, wymaga oceny w kontrolowanej próbie klinicznej.

Diuretyki tiazydowe

Znacząca rola diuretyków tiazydowych i tiazydopodobnych w leczeniu hipotensyjnym, na przykład taka, jaką przypisano tym lekom w siódmym raporcie *Joint National Committee* (JNC-7) [66], jest wciąż przedmiotem dyskusji [143, 161]. Uzyskano silne dowody, że obniżenie BP pod wpływem diuretyków umożliwia zmniejszenie częstości występowania wszystkich rodzajów incydentów sercowo-naczyniowych [161], ale nie można zaprzeczyć, że w większości prób klinicznych, których metaanaliza była podstawą do wysunięcia wątpliwości dotyczących β -adrenolityków, stosowano również tiazydowy. Utrudnia to rozróżnienie roli tych dwóch klas leków. Trudno również rozróżnić diabetogenną rolę β -adrenolityków i diuretyków, a kiedy udało się uzyskać takie dane, to diuretyki wydawały się gorsze niż β -adrenolityki [157]. Diuretyki rzadko były dokładnie badane pod względem zdolności cofania powikłań narządowych, a jeżeli prowadzono takie badania, to często stwierdzano ich niższość w stosunku do antagonistów wapnia lub inhibitorów ACE [165, 180, 181]. Co więcej, we wszystkich dużych badaniach, w których oceniano tolerancję różnych klas leków hipotensyjnych oraz jej wpływ na wytrwałość pacjentów w leczeniu, stwierdzono, że diuretyki — wraz z β -adrenolitykami — są najgorzej tolerowanymi lekami [153], a wytrwałość pacjentów w ich przyjmowaniu jest najmniejsza [182, 183]. Wreszcie w niedawnej metaanalizie stwierdzono poprawę rokowania pod wpływem małych, ale nie dużych dawek diuretyków [184]. Ponadto wyniki badania ACCOMPLISH (które zostaną omówione w części dotyczącej preferowanych połączeń leków) nasunęły wątpliwości dotyczące tego, czy tiazydowy składnik leku jest najlepszym ochronnym składnikiem leczenia skojarzonego [185].

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę i antagoniści receptora angiotensynowego

Pogląd, że inhibitory ACE mogą być nieco gorsze niż inne leki hipotensyjne pod względem zapobiegania udarom mózgu, był wielokrotnie wysuwany na podstawie wyników niektórych metaanaliz [148, 186] i analiz metaregresji [187]. Sformułowano również hipotezę patofizjologiczną wyjaśniającą, dlaczego inhibitory ACE miałyby mniej skutecznie zapobiegać udarom mózgu niż antagoniści receptora angiotensynowego [188]. Z drugiej

strony, wyrażono również pogląd, że antagoniści receptora angiotensynowego ustępują inhibitorom ACE pod względem zapobiegania zawałom serca [189, 190].

Wszystkie te koncepcje, a także ich patofizjologiczne interpretacje zostały podważone przez wyniki bardzo dużego badania ONTARGET, w którym bezpośrednio porównano sercowo-naczyniowe wyniki leczenia inhibitorem ACE (ramipilem) oraz antagonistą receptora angiotensynowego (telmisartanem) [191]. W badaniu ONTARGET wykazano, że telmisartan nie był statystycznie gorszy niż ramipril pod względem częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego główne rodzaje incydentów sercowych. W obu grupach leczenia stwierdzono również podobną częstość występowania udarów mózgu. Najnowsze metaanalizy, w którym uwzględniono zarówno starsze, jak i niedawne próby kliniczne, potwierdzają wniosek, że inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensynowego wywierają takie samo działanie chroniące przed zawałem serca [192, 193].

Bez względu na korzyść uzyskana dzięki stosunkowo małemu obniżeniu BP pod wpływem obu ocenianych sposobów leczenia jest trudniejsza do obliczenia, ponieważ badanie ONTARGET celowo przeprowadzono u pacjentów z grupy dużego ryzyka i z oczywistych przyczyn etycznych nie mogło ono obejmować równoległe porównywanej grupy otrzymującej placebo. Trudno więc ustalić, czy tę korzyść należałoby oceniać na podstawie historycznego porównania z grupą otrzymującą placebo w badaniu HOPE [93], przeprowadzonym kilka lat wcześniej, czy też w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w jednocześnie prowadzonym badaniu TRANSCEND u pacjentów, którzy nie tolerowali inhibitorów ACE [108]. Wśród pacjentów w grupie otrzymującej placebo w badaniu TRANSCEND częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych była nieco mniejsza niż wśród pacjentów w grupie otrzymującej placebo w badaniu HOPE, albo ze względu na częstsze jednoczesne stosowanie innego leczenia niż w badaniu HOPE (ale z częstością podobną jak w badaniu ONTARGET), albo z powodu większego odsetka kobiet.

Wyniki badań ONTARGET [191] i TRANSCEND [108] dostarczyły również pewnych dodatkowych informacji na temat wpływu odpowiednio inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensynowego na występowanie nowych przypadków cukrzycy u pacjentów z grupy dużego ryzyka. Mimo że wielokrotnie wykazano, że telmisartan wykazuje aktywność agonisty receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksyosomów typu γ (PPAR- γ , *peroxisome proliferators-activated receptor γ*) [194], częstość występowania nowych przypadków cukrzycy w badaniu ONTARGET nie różniła się istotnie między grupami telmisartanu i ramiprilu [191], a w badaniach TRANSCEND [108] i PROFESS [91] stwierdzono jedynie niewielkie i nieistotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania nowych przypadków cukrzycy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Większość

pacjentów otrzymywała jednak również inne leki hipotensyjne, których działanie mogło zamaskować swoisty antydiabetogenny wpływ badanych leków. Mimo tych rozważań twierdzenie, że dzięki aktywności agonisty PPAR- γ telmisartan może wywierać silniejsze działanie antydiabetogenne, pozostaje nieudowodnione.

Antagoniści wapnia

Antagoniści wapnia zostali oczyszczeni z podejrzeń, że ich stosowanie wiąże się z względnym wzrostem częstości występowania incydentów wieńcowych, przez tych samych autorów, którzy wysunęli te subiekcje [195]. Z drugiej strony, niektóre niedawne metaanalizy [148, 186, 187, 196] wskazują, że leki te mogą mieć pewną dodatkową przewagę pod względem zapobiegania udarom mózgu, chociaż nie jest jasne, czy można to przypisywać swoistemu działaniu ochronnemu, czy też nieco lepszej kontroli BP, którą uzyskuje się często u pacjentów leczonych antagonistami wapnia. Wciąż nie jest również jasne, czy antagoniści wapnia są mniej skuteczni pod względem redukcji ryzyka rozwoju niewydolności serca, co stwierdzono w kilku badaniach i dużych metaanalizach [148, 186]. Z niedawnej metaanalizy, którą przeprowadzili Law i wsp. [148], wynika jednak, że w próbach klinicznych, w których dążono do uzyskania różnicy BP między grupą leczenia hipotensyjnego a grupą kontrolną, skuteczność antagonistów wapnia pod względem zapobiegania niewydolności serca była jedynie nieco mniejsza niż skuteczność innych leków hipotensyjnych (zmniejszenie zapadalności o 19% w porównaniu z 24%). Pytanie dotyczy tego, w jakim stopniu ta pozorna mniejsza skuteczność antagonistów wapnia jest rzeczywistym ograniczeniem ich ochronnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, a w jakim stopniu wynika z trudności z rozpoznawaniem istotnego klinicznie, ale mało precyzyjnie określanego stanu („miękki” punkt końcowy), jakim jest rozpoczynająca się niewydolność serca, lub też stanowi konsekwencję protokołów prób klinicznych, które uniemożliwiają stosowanie diuretyków i inhibitorów ACE (leków niezbędnych w terapii niewydolności serca) u pacjentów przypisanych losowo do podawania antagonistów wapnia. Warto zauważyć, że w próbach klinicznych, w których antagonistę wapnia zawsze lub często łączono z diuretykiem (badanie FEVER [75]) lub inhibitorem ACE (badanie ASCOT [197]), nie obserwowano istotnie statystycznie częstszego występowania niewydolności serca w grupie leczonej antagonistą wapnia. Co więcej, w badaniu ACTION stwierdzono znacznie mniejszą częstość występowania rozpoczynającej się niewydolności serca (o 39%) wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, których leczono antagonistą wapnia, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo [96, 198–200].

Nowe leki hipotensyjne

Nowym lekiem, na temat którego uzyskano w ciągu ostatnich dwóch lat wiele nowych danych, jest aliskiren,

bezpośredni inhibitor reniny w miejscu jej aktywacji, obecnie zarejestrowany do stosowania w praktyce klinicznej u pacjentów zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie. Nowe dane na temat aliskirenu można podsumować następująco. Po pierwsze, mimo że swoiste korzyści z hamowania aktywacji reniny nie są na razie jasne [201, 202], wykazano, że aliskiren stosowany w monoterapii w pojedynczej dawce dobowej skutecznie obniża SBP i DBP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Po drugie, lek ten jest skuteczny również w połączeniu z diuretykiem tiazydowym, antagonistą wapnia oraz inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensynowego [203–205]. Po trzecie, ostatnio pojawiły się dane dotyczące zdolności aliskirenu do ochrony przed subklinicznymi powikłaniami narządowymi w przypadku stosowania tego leku razem z antagonistą receptora angiotensynowego. W badaniu przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem, cukrzycą i białkomoczem ta kombinacja leków powodowała większą redukcję wydalania białka z moczem niż podawanie samego antagonisty receptora angiotensynowego [206], ale w innym badaniu u pacjentów z nadciśnieniem i LVH połączenie aliskirenu z antagonistą receptora angiotensynowego nie spowodowało istotnie większego zmniejszenia LVM niż stosowanie samego antagonisty receptora angiotensynowego [207]. W trzecim badaniu u pacjentów z niewydolnością serca ta kombinacja miała istotną przewagę nad antagonistą receptora angiotensynowego pod względem zmniejszania osoczowego stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego [208], uznanego wskaźnika rokowania w niewydolności serca [209]. Na razie nie wiadomo, czy większego wpływu na powikłania narządowe nie można by również uzyskać poprzez zwiększenie dawki tradycyjnych inhibitorów układu renina–angiotensyna. Z zainteresowaniem oczekuje się ukończenia trwających prób klinicznych z oceną twardych punktów końcowych, w których stosuje się aliskiren w monoterapii lub jako element leczenia skojarzonego. Do tego czasu dostępne dowody uzasadniają stosowanie tego leku w nadciśnieniu tętniczym, zwłaszcza w połączeniu z innymi lekami. Przemawia za tym również korzystny profil tolerancji aliskirenu. Wydaje się, że głównym działaniem niepożądanym jest częstsze występowanie biegunki, ale dotyczy to tylko stosowania dawek większych od obecnie zalecanej [203].

Do nowych leków hipotensyjnych, które są obecnie przedmiotem badań, należą donory tlenu azotu, antagoniści wazopresyny, inhibitory obojętnej endopeptydazy, agoniści receptora typu 2 dla angiotensyny II, a także antagoniści receptora endoteliny. Mimo że mechanizmy działania tych substancji stwarzają nadzieję na uzyskanie skuteczności hipotensyjnej oraz być może swoistej ochrony narządowej, badania nad tymi lekami znajdują się dopiero w fazie eksperymentalnej i droga do ich zastosowania w praktyce klinicznej jest jeszcze długa, a więc ocena argumentów za lub przeciwko ich stosowaniu w porównaniu z obecnymi możliwościami far-

makoterapii jest niemożliwa. Wyjątkiem są antagoniści receptora endoteliny, ponieważ przedstawiciel tej klasy leków, który wybiórczo blokuje receptory ET_A, darusentan, został ostatnio zbadany u pacjentów z nadciśnieniem zdefiniowanym jako oporne na podstawie braku kontroli BP podczas terapii co najmniej trzema lekami, w tym diuretykiem. Podawanie darusentanu w połączeniu z uprzednio stosowanym leczeniem spowodowało po 14 tygodniach istotne zmniejszenie BP w pomiarach gabinetowych oraz średniego BP w ciągu całej doby, z podwojeniem się odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę BP, oraz jedynie umiarkowanym wzrostem częstości występowania działań ubocznych (głównie obrzęków i retencji sodu) w porównaniu z placebo [210]. Te wyniki są potencjalnie ważne, ponieważ nadciśnienie oporne nie jest marginalnym zjawiskiem, gdyż odsetek pacjentów, u których nie udaje się uzyskać odpowiedniej kontroli BP pomimo terapii wielolekowej, wynosi w przybliżeniu 15–20% [211].

Czy szeregowanie leków hipotensyjnych według kolejności wyboru jest w praktyce przydatne, czy też mylące?

W zaleceniach europejskich z 2007 roku unikano szeregowania leków hipotensyjnych według kolejności wyboru. Takie szeregowanie wprowadzono w pierwszym raporcie JNC [212], a także w raporcie Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 1978 roku [213], co było uzasadnione tym, że nieliczne dostępne wtedy leki znacznie różniły się pod względem tolerancji, a niektóre z nich można było stosować tylko jako element leczenia skojarzonego. Pomimo późniejszego opracowania kilku klas dobrze tolerowanych leków hipotensyjnych ten zwyczaj szeregowania leków był kontynuowany zarówno z dobrze uzasadnionych przyczyn (takich jak oczekiwanie na dowody korzyści ze stosowania nowych leków), jak i tych mniej zasadnych, takich jak zainteresowanie firm farmaceutycznych klasyfikowaniem ich preparatów jako leków „pierwszego wyboru”, lub też zadowolenie badaczy z tego, że na podstawie przeprowadzonych przez nich badań dany lek uzyskiwał wyższą rangę w tej klasyfikacji [152].

Skoro jednak przyjmuje się, że: 1) głównym mechanizmem korzyści z leczenia hipotensyjnego jest samo obniżenie BP; 2) wpływ różnych leków na występowanie poszczególnych rodzajów incydentów jest podobny lub różni się w jedynie niewielkim stopniu; 3) rodzaj incydentu, który wystąpi u danego pacjenta, jest nieprzewidywalny; a 4) wszystkie klasy leków hipotensyjnych mają pewne zalety i wady (dobrze podsumowane w tab. 7 i 8 zaleceń ESH/ESC z 2007 roku), to staje się oczywiste, że jakiegokolwiek szeregowanie leków, biorąc pod uwagę ich ogólne stosowanie w nadciśnieniu tętniczym, jest niepotrzebne i prawdopodobnie mylące [152]. To właśnie z powodu tego dążenia do szeregowania leków badacze ostrzegali w różnych momentach środki masowego przekazu, że każdego roku miliony ludzi

Ramka 6. Leczenie skojarzone

- 1) Coraz więcej danych wskazuje na to, że u ogromnej większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym skuteczną kontrolę BP można uzyskać tylko poprzez jednoczesne stosowanie co najmniej dwóch leków hipotensyjnych
- 2) Dołączenie leku z innej klasy do początkowo zastosowanego należy więc traktować jako godną zalecenia strategię terapeutyczną, chyba że początkowo wybrany lek musi zostać zmieniony z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub braku jakiegokolwiek efektu hipotensyjnego
- 3) Połączenie dwóch leków hipotensyjnych może mieć zalety również jako początkowe leczenie, zwłaszcza u pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których pożądane może być szybkie uzyskanie kontroli BP
- 4) Jeżeli tylko jest to możliwe, należy stosować preparaty złożone będące stałymi połączeniami dwóch leków w jednej tabletkce, ponieważ uproszczenie schematu leczenia wywiera korzystny wpływ na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów
- 5) Jak wspomniano w zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku, do stosowania w praktyce klinicznej nadaje się kilka połączeń dwulekowych. Dowody zmniejszenia ryzyka twardych punktów końcowych uzyskano jednak w próbach klinicznych szczególnie dla połączeń diuretyku z inhibitorem ACE, antagonistą receptora angiotensynowego lub antagonistą wapnia, a w niedawnych dużych próbach klinicznych również dla połączenia inhibitora ACE z antagonistą wapnia. Racjonalne i skuteczne wydaje się również połączenie antagonisty receptora angiotensynowego z antagonistą wapnia. Można więc zalecić, aby przede wszystkim stosować właśnie te połączenia
- 6) Mimo uzyskanych w próbach klinicznych dowodów zmniejszenia ryzyka twardych punktów końcowych, połączenie β -adrenolityku i diuretyku sprzyja rozwojowi cukrzycy i dlatego należy go unikać u pacjentów wykazujących skłonność do występowania cukrzycy, chyba że jest ono wymagane z innych przyczyn. Łączenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensynowego przynosi wątpliwe dodatkowe korzyści, natomiast w czasie stosowania takiej kombinacji zgodnie obserwowano częstsze występowanie poważnych działań niepożądanych. Szczególne korzyści u pacjentów z nefropatią i białkomoczem (wynikające z silniejszego działania redukującego białkomocz) wymagają potwierdzenia w badaniach z oceną występowania incydentów klinicznych
- 7) U nie mniej niż 15–20% pacjentów z nadciśnieniem nie można uzyskać odpowiedniej kontroli BP za pomocą kombinacji dwóch leków. Jeżeli wymagane jest zastosowanie trzech leków hipotensyjnych, to najbardziej racjonalną kombinacją wydaje się połączenie inhibitora układu renina–angiotensyna, antagonisty wapnia oraz diuretyku w skutecznych dawkach

mogą umierać z powodu stosowania antagonistów wapnia, β -adrenolityków lub antagonistów receptora angiotensynowego. Takie kampanie powodują, że laicy zaczynają się zastanawiać, czy leczenie hipotensyjne jest korzystne, czy szkodliwe. Należy zniechęcać do takich zachowań. Nawet przyczyny związane z kosztami, często wykorzystywane jako uzasadnienie szeregowania leków, mają obecnie mniejsze znaczenie w związku z wprowadzeniem na rynek preparatów generycznych z każdej głównej klasy leków hipotensyjnych.

W zaleceniach europejskich z 2007 roku [1] zamiast ogólnego szeregowania leków postanowiono opracować tabelę wyszczególniającą, które leki powinny być preferowane w określonych stanach, opierając się na koncepcji, że różne klasy leków, a czasami różne leki w obrębie tej samej klasy mają pewne właściwości sprawiające, że dane leki mogą być bardziej lub mniej odpowiednie w danej sytuacji klinicznej. Pasuje to dobrze do ogólnego celu zaleceń europejskich, które mają charakter „edukacyjny, a nie nakazowy lub wymuszający określone leczenie poszczególnych pacjentów, którzy mogą znacznie różnić się pod względem charakterystyki osobistej, medycznej i kulturowej” [1], a więc wymagają innych decyzji niż ujednotwiczone („uśrednione”) leczenie zalecane w niektórych innych wytycznych.

Preferowane leki

Ramka 11 w zaleceniach europejskich z 2007 roku [1] jest podstawą szeregowania leków hipotensyjnych w określonych stanach, a nie na potrzeby ich ogólnego stosowania w leczeniu nadciśnienia. Nie zakazuje się ogólnie stosowania żadnego leku, ale każdy lek może być preferencyjnie wybierany i przepisywany w pewnych sytuacjach klinicznych [152]. Obecnie rozważenia wymagają jedynie niewielkie różnice w stosunku do wska-

zań sformułowanych w zaleceniach z 2007 roku, które omówiono niżej w kolejnych częściach niniejszego opracowania.

Monoterapia i leczenie skojarzone*Dwie strategie obniżania ciśnienia tętniczego*

W zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku podkreślono, że niezależnie od tego, który lek się stosuje, monoterapia może skutecznie obniżyć BP tylko u ograniczonego odsetka pacjentów z nadciśnieniem, z których większość wymaga stosowania kombinacji co najmniej dwóch leków do uzyskania kontroli BP [1] (ramka 6). W niedawnej metaanalizie 42 badań wykazano, że połączenie dwóch leków z dowolnych dwóch klas powoduje znacznie większe obniżenie BP niż podwojenie dawki jednego leku [153]. Trzeba przyznać, że przewaga leczenia skojarzonego nad monoterapią może częściowo wynikać z tego, że dowolny lek stosowany w monoterapii jest u pewnej liczby pacjentów nieskuteczny lub jedynie w niewielkim stopniu skuteczny, a więc połączenie go z lekiem, który będzie u tych pacjentów efektywny hipotensyjnie, musi wywołać większą odpowiedź niż podwojenie dawki nieskutecznego leku. Mimo że jest zatem możliwe, że jednoczesne stosowanie dwóch leków obejmuje również podawanie leku, który u danego pacjenta jest zbędny, to poszukiwanie najskuteczniejszej monoterapii u każdego chorego jest uciążliwe i mogłoby zmniejszać stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów (choć w przyszłości wskazywać pozwalających przewidywać skuteczność określonych leków dostarczy być może farmakogenetyka). Co więcej, może występować synergizm fizjologiczny i farmakologiczny, który jest przyczyną większej skuteczności kombinacji leków i wydaje się, że to właśnie

na tej strategii coraz częściej opiera się wybór leków hipotensyjnych. Z perspektywy zdrowia publicznego wydaje się pożądane, aby nastąpił przewidywany znaczny wzrost rozpowszechnienia leczenia skojarzonego w praktyce klinicznej w odniesieniu do stosunkowo małej częstości stosowania takiego leczenia, którą obserwuje się obecnie [214]. Mogłoby to ułatwić osiągnięcie celu, jakim jest znaczna poprawa kontroli BP w populacji z nadciśnieniem tętniczym, obecnie osiąganą na całym świecie u jedynie niewielkiego odsetka osób [215].

Połączenia dwóch leków jako leczenie pierwszego rzutu

W wytycznych ESH/ESC z 2007 roku [1] zalecono, aby rozważać stosowanie połączenia dwóch leków jako leczenia początkowego, jeżeli u pacjentów z nadciśnieniem stwierdza się wyjściowo wysokie wartości BP lub duże bądź bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe, sklasyfikowane tak na podstawie obecności powikłań narządowych, cukrzyca, choroby nerek lub choroby układu sercowo-naczyniowego w wywiadach. To zalecenie nie było oparte na próbach klinicznych z oceną chorobowości i umieralności, ponieważ w żadnym badaniu nie oceniono prospektywnie przewagi takiego podejścia. Formułując to zalecenie, posłużono się następującymi argumentami: 1) leczenie skojarzone może powodować większe obniżenie BP i szybsze osiągnięcie jego docelowych wartości; 2) jeżeli ryzyko sercowo-naczyniowe jest duże, incydenty mogą występować w ciągu stosunkowo krótkiego czasu, co wymaga zastosowania prewencji bez nadmiernego opóźnienia; 3) w kilku próbach klinicznych ochronny efekt obniżenia BP ujawnił się wkrótce po rozpoczęciu leczenia hipotensyjnego; 4) zastosowanie od początku leczenia skojarzonego może wiązać się z mniejszą częstością przerywania leczenia, być może dlatego, że przerywanie leczenia (które jest niezwykle częstym zjawiskiem [182, 183, 216]) zależy również od frustracji wynikającej z przekonania pacjenta o niemożności osiągnięcia odpowiedniej kontroli BP [217]. W przeprowadzonej analizie *post hoc* danych z badania VALUE [109] częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych była mniejsza, niezależnie od rodzaju stosowanego leczenia, u tych pacjentów, u których dobrą kontrolę BP (< 140/90 mm Hg) uzyskano w ciągu miesiąca. Mimo że te dane z badania VALUE są sugestywne, nie są one nieodpartymi dowodami na korzyść wczesnej kontroli BP (a zatem celowości rozpoczęcia leczenia od stosowania kombinacji dwulekowej), ponieważ jest możliwe, a nawet prawdopodobne, że u pacjentów, którzy natychmiast zareagowali na leczenie, ryzyko sercowo-naczyniowe mogło być mniejsze, a to mogło być również przyczyną szybszego obniżenia BP pod wpływem leczenia. Aby we właściwy sposób potwierdzić wartość leczenia skojarzonego jako strategii terapeutycznej pierwszego rzutu, przynajmniej u pacjentów z nadciśnieniem z grupy dużego ryzyka, należałoby przeprowadzić próbę kliniczną, w której porównano by korzyści normalizacji BP przy strategii roz-

poczęcia terapii od kombinacji dwóch leków z korzyściami uzyskania kontroli BP poprzez początkową monoterapię, a następnie stosowanie kombinacji dwóch leków u tych pacjentów, którzy będą potrzebowali takiego leczenia. Wydaje się jednak wątpliwe, czy kwestia ta rzeczywiście zasługuje na rozstrzygnięcie na podstawie bezpośrednich dowodów z próby klinicznej. Wybór między początkową monoterapią lub leczeniem skojarzonym może być prawdopodobnie lepiej oparty na rozumowaniu uwzględniającym wyżej przedstawione argumenty.

Preferowane połączenia leków

Niektóre spośród dużych prób klinicznych opublikowanych w ciągu ostatnich dwóch lat istotnie rozszerzyły zakres wiedzy na temat zalet i wad niektórych połączeń dwóch leków w terapii nadciśnienia tętniczego. Niżej omówiono nowe dostępne dowody oraz ich implikacje dla zaleceń formułowanych w wytycznych.

Połączenia inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę z diuretykiem. Już wcześniej w badaniu PROGRESS wykazano, że połączenie inhibitora ACE, perindoprilu oraz diuretyku indapamidu powoduje większe obniżenie BP niż sam inhibitor ACE, a jednocześnie w znacznie większym stopniu chroni przed ponownym udarem mózgu [89]. W badaniu ADVANCE [88] ta sama kombinacja indapamidu i perindoprilu stosowana przez ponad 4 lata u pacjentów z cukrzycą typu 2 (w połączeniu z kontynuacją wcześniejszego leczenia) wiązała się z istotnie większym efektem hipotensyjnym niż podawanie placebo (różnica SBP i DBP odpowiednio -5,6 oraz -2,2 mm Hg). Towarzyszyło temu zmniejszenie (-9%) częstości występowania powikłań związanych z cukrzycą (złożony punkt końcowy obejmujący powikłania makro- i mikronaczyniowe). Ponadto kombinacja perindoprilu i indapamidu była dobrze tolerowana, ponieważ łączna częstość występowania działań niepożądanych była tylko nieco większa niż obserwowana w grupie otrzymującej placebo, a u dużej liczby pacjentów (> 80%) aktywne leczenie kontynuowano przez cały czas trwania próby klinicznej. Podobnie, u znacznej większości pacjentów w bardzo podeszłym wieku uczestniczących w badaniu HYVET [84] podawanie kombinacji indapamidu i perindoprilu wiązało się z większym obniżeniem BP, a także mniejszą częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych i poważnych działań niepożądanych w porównaniu z placebo.

Połączenia inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę z antagonistą wapnia. Połączenie inhibitora ACE i antagonisty wapnia z grupy pochodnych dihidropirydyny było najpowszechniej stosowanym leczeniem skojarzonym w badaniach Syst-Eur i Syst-China [81, 82], a także w celu osiągnięcia niższych docelowych wartości BP w badaniu HOT [99]. W badaniu INVEST stosowanie kombinacji antagonisty wapnia nienależącego do grupy pochodnych dihidropirydyny, werapamilu, oraz inhibitora ACE trandolaprilu przyniosło podobne korzyści jak stosowanie kombinacji β -adrenolityku i diu-

retyku [111]. Połączenie amlodipiny i perindoprilu było powszechnie stosowane w badaniu ASCOT, w którym okazało się bardziej skuteczne pod względem obniżania BP i zmniejszania częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych niż połączenie β -adrenolityku i tiazdydu [197].

W badaniu ACCOMPLISH [185], w którym ponad 11 000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i stosunkowo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym zostało losowo przypisanych po przerwaniu wcześniej stosowanego leczenia do podawania inhibitora ACE benazeprilu w połączeniu z antagonistą wapnia amlodipiną lub diuretykiem hydrochlorotiazylem. W ciągu trzech lat obserwacji oba sposoby leczenia bardzo skutecznie obniżyły BP, którego przeciętna wartość podczas leczenia wyniosła 132,5/74,4 mm Hg w grupie leczonej hydrochlorotiazylem oraz o mniej więcej 1 mm Hg mniej (131,6/73,3 mm Hg) w grupie leczonej antagonistą wapnia. Częstość występowania poważnych działań ubocznych była niewielka i podobna w obu grupach. W grupie otrzymującej benazepril w połączeniu z amlodipiną częstość występowania głównego punktu końcowego (obejmującego kilka rodzajów śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów sercowo-naczyniowych) była jednak o 20% mniejsza niż w grupie otrzymującej benazepril w połączeniu z hydrochlorotiazylem, a istotne zmniejszenie ryzyka dotyczyło również poszczególnych rodzajów incydentów, takich jak zawał serca, chociaż nie niewydolności serca. To badanie dostarczyło takich dowodów korzystnego wpływu na występowanie twardych punktów końcowych przemawiających na korzyść jednoczesnego stosowania inhibitora ACE i antagonisty wapnia, jakie wcześniej nie były dostępne. Przedwczesne byłoby jednak wyciągnięcie na podstawie tej próby klinicznej wniosku, że kombinacja inhibitora ACE i antagonisty wapnia ma nieodłączną i niezmienną przewagę nad połączeniem inhibitora ACE i diuretyku. W badaniu ACCOMPLISH częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych była mniejsza od oczekiwanej u pacjentów z grupy dużego ryzyka, być może ze względu na szerokie stosowanie statyn (u 68% pacjentów), leków przeciwplatek (65%) i zabiegów rewaskularyzacyjnych (18–20%). Wyniki badania ACCOMPLISH mogły również zależeć od dużego odsetka pacjentów z cukrzycą (60%) włączonych do tego badania. W badaniu STAR [218] u pacjentów z nadciśnieniem i nieprawidłowym stężeniem glukozy na czczo stwierdzono gorszą odpowiedź metaboliczną na próbę obciążenia glukozą (a także większą częstość występowania nowych przypadków cukrzycy) w przypadku leczenia kombinacją inhibitora układu renina–angiotensyna i diuretyku niż wtedy, gdy chorzy ci otrzymywali kombinację inhibitora układu renina–angiotensyna i antagonisty wapnia.

Połączenie antagonisty receptora angiotensynowego z antagonistą wapnia lub diuretykiem. Antagonistę receptora angiotensynowego łączono często z diurety-

kiem, a w kilku próbach klinicznych, takich jak badania LIFE [219] i SCOPE [83, 220], udokumentowano ochronne efekty tej strategii leczenia. Dotychczas nie przeprowadzono żadnej próby klinicznej z oceną twardych punktów końcowych, w której oceniono by połączenie antagonisty receptora angiotensynowego z antagonistą wapnia. Wyjątkiem jest jedynie badanie RENAAL, w którym korzyści ze stosowania losartanu (w porównaniu z placebo), wyrażające się opóźnieniem progresji do schyłkowej niewydolności nerek, stwierdzono u pacjentów otrzymujących jednocześnie uprzednio stosowane leczenie hipotensyjne, które często obejmowało podawanie antagonistów wapnia [105]. Co więcej, uzyskano wiele dowodów, że łączenie antagonisty receptora angiotensynowego z antagonistą wapnia lub diuretykiem skutecznie obniża BP i zapewnia dużą częstość kontroli BP w różnych grupach pacjentów z nadciśnieniem, charakteryzuje się profilem tolerancji, który jest nawet korzystniejszy niż w przypadku stosowania inhibitora ACE zamiast antagonisty receptora angiotensynowego (ponieważ znacznie rzadziej obserwuje się kaszel i obrzęk naczynioruchowy), a także chroni przed subklinicznymi powikłaniami narządowymi [221–223]. Szczególnie w przypadku stosowania antagonisty receptora angiotensynowego w połączeniu z antagonistą wapnia (zwykle amlodipiną) uzyskano wiele dowodów. Taka kombinacja okazała się najskuteczniej redukować nawet ciężkie nadciśnienie tętnicze [223, 224].

Połączenia antagonistów wapnia z diuretykami lub β -adrenolitykami. Mimo że małe badania farmakologiczne wywołały wątpliwości dotyczące synergistycznego efektu dołączania diuretyku do antagonisty wapnia, ta kombinacja została uwzględniona w niedawnej metaanalizie, którą przeprowadzili Wald i wsp. [153], nie utrudniając wykazania większego efektu hipotensyjnego łączenia antagonistów wapnia z innymi lekami w porównaniu z podwojeniem dawki antagonisty wapnia stosowanego w monoterapii. Jeszcze istotniejszy jest fakt, że zastosowanie połączenia antagonisty wapnia i diuretyku przyniosło duże korzyści w badaniach FEVER, ELSA i VALUE [75, 166, 225]. W żadnej próbie klinicznej z oceną twardych punktów końcowych nie oceniano połączenia antagonisty wapnia z β -adrenolitykiem, ale była to druga pod względem częstości stosowania kombinacja leków w badaniu HOT [99].

Połączenia inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę z antagonistą receptora angiotensynowego. W zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku [1] nie uznano połączenia inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensynowego za jedną z tych kombinacji, które nadają się najlepiej do powszechnego stosowania, ponieważ oba te leki działają na różnym poziomie na ten sam mechanizm kontroli BP, czyli układ renina–angiotensyna. W zaleceniach europejskich z 2007 roku przedstawiono jednak pewne wyniki uzyskane u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub cukrzycą [226], najczęściej z białkomoczem, które wskazywały na silniejsze działanie redu-

kujące białkomocz tej kombinacji w porównaniu z podawaniem samego inhibitora ACE lub samego antagonisty receptora angiotensynowego. Celowość powszechnego stosowania tego skojarzenia została obecnie zakwestionowana przez wyniki badania ONTARGET [53, 191], w którym połączenie pełnych dawek telmisartanu i ramipriłu spowodowało nieco większe obniżenie początkowego BP niż stosowanie każdego z tych leków oddzielnie, ale nie wiązało się to z dodatkowym zmniejszeniem częstości występowania sercowo-naczyniowych lub nerkowych punktów końcowych (z wyjątkiem białkomoczu), natomiast zaobserwowano większą liczbę nerkowych działań niepożądanych i częstsze przerywanie początkowego leczenia. Jak wspomniano we wcześniejszej części niniejszego opracowania, przeprowadzona *post hoc* analiza zmian BP w badaniu ONTARGET [115] ugruntowała hipotezę, że nadmierne obniżenie BP u pacjentów, u których BP na początku obserwacji było mniejsze niż 130 mm Hg (albo samoistnie, albo w wyniku wcześniejszego leczenia), mogło być odpowiedzialne za zwiększenie zamiast zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Zaproponowano również alternatywne wyjaśnienie [63], zgodnie z którym w badaniu ONTARGET liczne jednocześnie stosowane leki spowodowały obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego u tych pacjentów z grupy dużego ryzyka do najmniejszej możliwej do uzyskania wartości i dlatego połączenie pełnych dawek dwóch inhibitorów układu renina–angiotensyna nie mogło już wywołać dalszego zmniejszenia ryzyka, natomiast działania niepożądane podawanych leków mogły manifestować się bez przeszkód. Dyskutowano również przyczyny, które utrudniają ekstrapolację wyników badania ONTARGET na ogólną populację pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

W sumie wyniki badania ONTARGET nie potwierdzają jednak celowości powszechnego stosowania tej kombinacji leków w terapii nadciśnienia i wskazują, że jej stosowanie u pacjentów z chorobą nerek i białkomoczem wymaga dalszej, bardziej krytycznej oceny. Niedawna metaanaliza 49 badań, chociaż małych i w większości krótkoterminowych, potwierdziła, że połączenie tych dwóch inhibitorów układu renina–angiotensyna wywiera istotnie silniejsze działanie redukujące białkomocz niż każdy ze składników kombinacji oddzielnie [227]. Mimo to, chociaż często uważa się, że zmniejszenie białkomoczu prowadzi do działania nefroprotektynowego (tj. opóźnienia wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek) i/lub odzwierciedla takie działanie [228], nie należy traktować zmniejszenia białkomoczu, szczególnie w krótkoterminowych badaniach, jako niezawodnego wskaźnika ochrony czynności nerek i zapobiegania incydentom sercowo-naczyniowym. Przykładem tego są niektóre wyniki badania ONTARGET [53], które już omówiono wyżej.

W tym kontekście należy również pamiętać o tym, że wyniki jedyne badania (COOPERATE), w którym doniesiono o lepszym ochronnym wpływie podwójnej

blokady układu renina–angiotensyna na nerkowe wyniki leczenia [229], zostały zakwestionowane [230, 231]. Również szeroko cytowane korzystne wyniki jednoczesnego podawania inhibitora ACE i antagonisty receptora angiotensynowego u pacjentów z dysfunkcją lewej komory lub niewydolnością serca muszą być interpretowane ostrożnie, ponieważ takich korzyści nie obserwowano we wszystkich próbach klinicznych (brak korzyści w badaniu VALIANT [232]) lub były one małe (jak w badaniu Val-HeFT [233]) bądź ujawniły się jedynie wtedy, gdy oprócz zgonów uwzględniono również hospitalizacje (w badaniu CHARM [234]). Warto wreszcie zauważyć, że we wszystkich tych próbach klinicznych to leczenie skojarzone wiązało się ze znacznie częstszym występowaniem działań niepożądanych, takich jak hiperkaliemia i wzrost stężenia kreatyniny w surowicy.

Preparaty złożone

(połączenia dwóch leków w jednej tabletkie)

W zaleceniach od dawna wskazuje się na celowość stosowania połączeń dwóch leków hipotensyjnych w stałej proporcji w jednej tabletkie, ponieważ wykazano, że zmniejszenie liczby tabletek, które muszą być codziennie przyjmowane, zwiększa przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów [235], którego stopień w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest mały. Stosowanie stałych kombinacji dwóch leków może być następnym krokiem po początkowej monoterapii, kiedy do uzyskania odpowiedniej kontroli BP konieczne jest dołączenie drugiego leku lub też może być pierwszym krokiem w leczeniu, jeżeli duże ryzyko sercowo-naczyniowe sprawia, że pożądane jest szybkie uzyskanie kontroli BP. Takie podejście jest obecnie ułatwione przez dostępność różnych stałych kombinacji tych samych dwóch leków, która minimalizuje jedną z niewygód preparatów złożonych, czyli niemożność zwiększenia dawki tylko jednego składnika kombinacji bez zwiększania dawki drugiego leku.

Wnioski

Nowe i stare dowody jednoznacznie potwierdzają, że leczenie skojarzone jest najskuteczniejszą metodą kontroli BP i dlatego na ich podstawie zaleca się, aby strategie leczenia opierały się głównie na dołączaniu leku z innej klasy do początkowo przepisane leku, jeżeli nie uzyskano odpowiedniej kontroli BP, chyba że początkowo wybrany lek musi zostać zmieniony z powodu działań ubocznych lub braku jakiegokolwiek spadku BP. Na podstawie tych dowodów można też sądzić, że połączenie dwóch leków hipotensyjnych może mieć zalety również jako początkowe leczenie, zwłaszcza u pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których pożądane może być szybkie uzyskanie kontroli BP. Dostępne dowody przemawiają za tym, aby gdy tylko jest to możliwe, stosować preparaty złożone będące stałymi połączeniami dwóch leków w jednej tabletkie, biorąc pod uwagę zalety uproszczenia schematu

leczenia. Wreszcie na podstawie tych dowodów można przestrzec przed stosowaniem połączenia inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensynowego, przynajmniej u chorych z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak pacjenci włączeni do badania ONTARGET. Pozostaje do wykazania, czy ta ostatnia kombinacja może odgrywać korzystną rolę u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i białkomoczem lub nawet u niektórych pacjentów z nadciśnieniem z grupy mniejszego ryzyka.

Ponieważ w zaleceniach europejskich z 2007 roku nie uwzględniono połączenia inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensynowego wśród preferowanych kombinacji leków, wydaje się, że schemat łączenia leków przedstawiony w tych zaleceniach nie wymaga obecnie większych modyfikacji. Należy jednak podkreślić, że poprawę rokowania wyrażającą się zmniejszeniem częstości występowania twardych punktów końcowych wykazano w próbach klinicznych, w których stosowano następujące połączenia: inhibitora ACE z diuretykiem, antagonisty receptora angiotensynowego z diuretykiem, antagonisty wapnia z diuretykiem oraz inhibitora ACE z antagonistą wapnia. W próbach klinicznych, w których wykazano takie korzyści z leczenia, stosowano również β -adrenolityk w połączeniu z diuretykiem, ale ta kombinacja częściej wywołuje nowe przypadki cukrzycy u pacjentów, którzy wykazują ku temu skłonność [158].

Należy wreszcie pamiętać o tym, że nie mniej niż 15–20% pacjentów wymaga podawania więcej niż dwóch leków hipotensyjnych do uzyskania skutecznego obniżenia BP. Racjonalną kombinacją trójlekową może być połączenie inhibitora układu renina-angiotensyna, antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego, chociaż w zależności od sytuacji klinicznej składnikami kombinacji wielolekowych mogą być również inne leki, takie jak β -adrenolityki i α -adrenolityki.

Podejście do leczenia w szczególnych sytuacjach

Osoby w podeszłym wieku

Zarówno w zaleceniach ESH/ESC z 2003 roku [136], jak i zaleceniach z 2007 roku [1] stwierdzono z zażalem, że chociaż uzyskano przytłaczające dowody korzyści z farmakologicznego obniżania BP u osób w podeszłym wieku, wyrażające się poprawą rokowania, to dowody te nie były jednoznaczne w odniesieniu do pacjentów w wieku 80 lat lub starszych, dla których dostępne były jedynie dane z metaanalizy obejmującej ograniczoną liczbę pacjentów uczestniczących w różnych próbach klinicznych [236] oraz wstępne badanie HYVET [237], wskazujące na korzystny wpływ leczenia na chorobowość, ale nie na śmiertelność.

Obecnie ta luka w dowodach została wypełniona przez bardzo oczekiwaną publikację wyników badania HYVET [84]. W tym badaniu 3845 pacjentów w wieku 80 lat lub starszych, u których SBP w momencie włączenia do badania wynosiło co najmniej 160 mm Hg (przeciętnie 173 mm Hg), zostało losowo przypisanych do podawania placebo lub aktywnego leczenia, składającego się z indapamidu (w dawce 1,5 mg dziennie), do którego w razie potrzeby dołączano inhibitor ACE perindopril (w dawce 2 lub 4 mg dziennie), dążąc do obniżenia SBP poniżej 150 mm Hg. Zastosowana farmakoterapia (w tym kombinacja indapamidu i perindoprilu u około trzech czwartych pacjentów) zmniejszyła BP do wartości o wiele mniejszej niż w grupie otrzymującej placebo (144/78 *v.* 161/84 mm Hg). Towarzyszyły temu wyraźne korzyści z leczenia i zgodnie z zaleceniem komitetu bezpieczeństwa próbę kliniczną przerwano po okresie obserwacji trwającym przeciętnie mniej niż 2 lata. Korzyści z leczenia obejmowały zmniejszenie częstości występowania udaru mózgu o 30% (tuż poniżej progu istotności statystycznej) oraz istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania zastoinowej niewydolności serca (o 64%), poważnych incydentów sercowo-naczyniowych i zgonów ze wszystkich przyczyn (o 21%). Te wyniki wskazują, że nawet u pacjentów w bardzo podeszłym wieku leczenie hipotensyjne nie tylko zapobiega chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych, ale również prowadzi do wydłużenia życia.

Na podstawie ważnych dowodów uzyskanych w badaniu HYVET [84] w wytycznych można obecnie bardziej jednoznacznie zalecić rozszerzenie leczenia hipotensyjnego również na pacjentów w wieku 80 lat lub starszych. Biorąc jednak pod uwagę bardzo podeszły wiek pacjentów, których dotyczą te zalecenia, należy zwrócić uwagę na charakterystykę populacji włączonej do badania HYVET, a także charakter tego badania, aby nie rozszerzać zaleceń terapeutycznych na osoby lub sytuacje różne od tych, których dotyczyło badanie HYVET. Do badania HYVET celowo włączano pacjentów bez choroby układu sercowo-naczyniowego, w dobrym stanie fizycznym i psychicznym, natomiast wyłączano z niego chore i niesprawne osoby, które stanowią znaczną część populacji osiemdziesięciolatków. Mimo że u osób w bardzo podeszłym wieku często występują zaburzenia kontroli przez baroreceptory [238], pacjenci uczestniczący w badaniu HYVET mieli podobne wartości BP w pozycji siedzącej i stojącej nawet w czasie leczenia, co potwierdza interpretację, że do tego badania włączono szczególnie zdrowe osoby. Stwierdzenie mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w grupie aktywnego leczenia niż w grupie otrzymującej placebo podkreśla doskonałą tolerancję stosowanych leków, a także to, że bardziej prawdopodobne było wywoływanie działań niepożądanych przez samo nadciśnienie niż przez leczenie. Ta obserwacja również przemawia jednak za bardzo wyselek-

cjonowaną grupą osiemdziesięciolatek włączonych do tego badania. Wreszcie przedwczesne przerwanie próby klinicznej spowodowało, że czas obserwacji był bardzo krótki (1,8 roku) i w rezultacie bez odpowiedzi pozostaje pytanie, czy obserwowane korzyści z leczenia hipotensyjnego utrzymywałyby się w przypadku dłuższego leczenia.

Podsumowując, można obecnie sformułować ogólne zalecenie oparte na dowodach naukowych, aby stosować leczenie hipotensyjne u osiemdziesięciolatek z SBP powyżej 160 mm Hg, dążąc do obniżenia SBP poniżej 150 mm Hg, ale ze względu na różnice ogólnego stanu zdrowia pacjentów w bardzo podeszłym wieku decyzja o leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie, a obniżanie BP w każdym wypadku stopniowo i dokładnie monitorowane przez lekarza.

Od czasu opublikowania zaleceń ESH/ESC z 2007 roku uzyskano również pewne dodatkowe przydatne informacje na temat leczenia nadciśnienia u osób w podeszłym wieku. Opublikowano dużą prospektywną metaanalizę głównych prób klinicznych leczenia hipotensyjnego, w której wykazano, że pacjenci w wieku poniżej lub powyżej 65 lat odnoszą taką samą proporcjonalną korzyść z obniżenia BP o daną wartość, a ponadto nie ma danych wskazujących na to, aby poszczególne klasy leków hipotensyjnych były bardziej skuteczne pod względem poprawy rokowania u młodszych bądź starszych pacjentów [239]. Ta ostatnia informacja potwierdza pogląd, który wyrażono już w zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku, a mianowicie, że u osób w podeszłym wieku farmakoterapię można rozpoczynać od podawania diuretyków tiazydowych, antagonistów wapnia, antagonistów receptora angiotensynowego, inhibitorów ACE lub β -adrenolityków, zgodnie z ogólnymi zaleceniami w tej kwestii. Badanie HYVET dostarczyło dodatkowych dowodów na temat roli diuretyków i inhibitorów ACE. Jeżeli chodzi o izolowane nadciśnienie skurczowe u osób w podeszłym wieku, to przeprowadzono trzy próby kliniczne [78, 81, 82], w których jako leczenie pierwszego rzutu stosowano diuretyk [78] lub antagonistę wapnia [81, 82].

Jak wspomniano, w ponownej analizie dotychczas przeprowadzonych prób klinicznych [71] podkreślono, że do żadnego takiego badania dotyczącego leczenia nadciśnienia u osób w podeszłym wieku [76–85] nie włączano pacjentów z nadciśnieniem 1 stopnia (tj. z SBP wynoszącym 140–159 mm Hg). Co więcej, w żadnej z kontrolowanych placebo prób klinicznych dotyczących farmakoterapii hipotensyjnej u osób w podeszłym wieku [76–84] nie obniżono SBP podczas leczenia do wartości mniejszej niż 140 mm Hg, a jedyna próba kliniczna, w której porównano uzyskane SBP poniżej lub powyżej 140 mm Hg [85], jest zarazem jedyną, w której nie udało się wykazać korzyści z bardziej intensywnego leczenia, chociaż to badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej z powodu małej liczby incydentów. Mimo że zalecenia zawarte w wytycznych ESH/ESC z 2007 roku, aby rozpocząć leczenie

hipotensyjne u osób w podeszłym wieku według tych samych kryteriów, co u młodszych osób (tj. w przypadku SBP \geq 140 mm Hg), a także przyjmować takie samo docelowe SBP jak u młodszych pacjentów, nie są bez wątplenia oparte na dowodach z badań naukowych, wciąż można je uznać za rozsądne, zwłaszcza jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane. Należy jednak uzyskać jednoznaczne dowody dotyczące tych dwóch klinicznie ważnych kwestii, przeprowadzając nowe, odpowiednio zaprojektowane próby kliniczne.

Zrewidowane zalecenia dotyczące leczenia osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym przedstawiono w ramce 7.

Cukrzyca

Ponowna analiza dotychczas przeprowadzonych prób klinicznych dotyczących leczenia hipotensyjnego u pacjentów z cukrzycą [71] potwierdziła informacje przedstawione w zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku, wykazując jednoznacznie, że dowody przemawiające za rozpoczęciem leczenia hipotensyjnego u pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym są dość nieliczne, a dowody wskazujące na celowość SBP poniżej 130 mm Hg prawie nie istnieją. Jeżeli dodać do tego znane trudności z uzyskiwaniem u pacjentów z cukrzycą SBP mniejszego niż 130 mm Hg [240], to z tego krytycznego ponownego spojrzenia na dane z prób klinicznych wynika, że zalecenie często formułowane dla wszystkich pacjentów z nadciśnieniem, aby obniżyć SBP jak najbardziej poniżej 140 mm Hg, wydaje się realistyczne i rozsądne również w odniesieniu do pacjentów z cukrzycą. Bardziej skomplikowana jest decyzja dotycząca rozpoczęcia farmakoterapii, kiedy wartości BP wciąż mieszczą się w zakresie ciśnienia wysokiego prawidłowego. Nawet jeśli odrzucanie leczenia z powodu braku jednoznacznych dowodów korzyści w postaci zmniejszenia chorobowości i śmiertelności wydaje się uzasadnione, to trzeba też odpowiednio rozważyć dane dowodzące zapobiegania progresji lub zwiększenia regresji powikłań narządowych, zwłaszcza mikroalbuminurii, która jest szczególnie złowieszczą u pacjentów z cukrzycą, ponieważ odzwierciedla większe ryzyko schyłkowej niewydolności nerek i incydentów sercowo-naczyniowych [241]. W tym kontekście interesujące są wyniki badania ADVANCE, ponieważ korzystny wpływ leczenia na mikroalbuminurię i białkomocz obserwowano przy prawidłowych wartościach BP, chociaż to prawidłowe BP uzyskano często poprzez wcześniejsze stosowanie leków hipotensyjnych, z wyraźnym zmniejszeniem częstości pojawiania się nowych przypadków mikroalbuminurii (o 21%) [123]. Rozszerza to dowody potwierdzające zdolność farmakoterapii hipotensyjnej do pierwotnej prewencji nefropatii cukrzycowej [86, 242, 243]. Zasadnicze kwestie, czy rozpocząć leczenie hipotensyjne u pacjentów z cukrzycą i ciśnieniem wysokim prawidłowym, a także czy docelowe BP w tej grupie powinno być niższe niż w ogólnej populacji pacjentów z nadciś-

Ramka 7. Leczenie hipotensyjne u osób w podeszłym wieku

- 1) Od czasu opublikowania ostatnich wytycznych w dużych metaanalizach opublikowanych prób klinicznych uzyskano dowody potwierdzające, że leczenie hipotensyjne u osób w podeszłym wieku przynosi duże korzyści. Proporcjonalne korzyści z leczenia u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są nie mniejsze niż u młodszych pacjentów
- 2) Dane z metaanaliz nie potwierdzają zasadności twierdzenia, że różne klasy leków hipotensyjnych różnią się istotnie zdolnością obniżania BP i wywierania ochronnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, zarówno u młodszych pacjentów, jak i u osób w podeszłym wieku. Wybór stosowanych leków nie powinien zatem zależeć od wieku i również u pacjentów w podeszłym wieku do rozpoczęcia i kontynuacji leczenia można wybierać diuretyki tiazydowe, inhibitory ACE, antagonistów wapnia, antagonistów receptora angiotensynowego oraz β -adrenolityki
- 3) W próbach klinicznych z oceną twardych punktów końcowych w populacji osób w podeszłym wieku oceniano tylko pacjentów, u których SBP w momencie włączenia do badania wynosiło co najmniej 160 mm Hg, a w żadnej próbie klinicznej, w której wykazano korzyści z leczenia, przeciętne uzyskane SBP nie wynosiło mniej niż 140 mm Hg. Potrzebne są więc dowody z prób klinicznych z oceną twardych punktów końcowych, w których oceniono by leczenie u pacjentów z niższymi wartościami BP w momencie włączenia do badania oraz niższymi wartościami BP uzyskanymi w czasie leczenia, ale względy racjonalne wskazują, że również u osób w podeszłym wieku farmakoterapię można rozpoczynać, jeżeli SBP przekracza 140 mm Hg, i dążyć do jego obniżenia poniżej 140 mm Hg, pod warunkiem, że podczas leczenia zwraca się szczególną uwagę na działania niepożądane, które u pacjentów w podeszłym wieku mogą być częstsze
- 4) Odmienne niż we wcześniejszych zaleceniach, obecnie dostępne są dowody z próby klinicznej z oceną twardych punktów końcowych (badanie HYVET), że leczenie hipotensyjne przynosi korzyści również u pacjentów w wieku 80 lat lub starszych. Należy zatem kontynuować lub rozpoczynać podawanie leków hipotensyjnych u pacjentów, którzy przekroczyli wiek 80 lat, zaczynając leczenie od monoterapii, a następnie w razie potrzeby dołączając drugi lek. Ponieważ pacjenci uczestniczący w badaniu HYVET byli zasadniczo w dobrym stanie, nie wiadomo, w jakim stopniu można ekstrapolować dane z tego badania na osiemdziesięciolatków w gorszym stanie klinicznym. Decyzja o leczeniu powinna więc być podejmowana indywidualnie, a pacjenci powinni być zawsze uważnie monitorowani zarówno w fazie intensyfikacji leczenia, jak i później

nieniem, powinny jednak zostać zbadane w odpowiednio zaprojektowanych próbach klinicznych dotyczących tych interwencji.

Jeżeli chodzi o leki hipotensyjne, które powinny być preferowane w cukrzycy, to zawarte w wytycznych ESH/ESC z 2007 roku stwierdzenie, że można stosować u tych chorych dowolne leki, które skutecznie obniżają BP, było oparte na dowodach uzyskanych w dużej metaanalizie dowodzącej zasadniczej równoważności leków hipotensyjnych z różnych klas pod względem zapobiegania incydentom sercowo-naczyniowym w cukrzycy [186]. To zalecenie było połączone z zaleceniem stosowania kombinacji obejmujących lek hamujący układ renina–angiotensyna ze względu na szczególną skuteczność tych leków pod względem wpływu na wydalanie białka z moczem i długoterminowej ochrony czynności nerek. W jedynym dużym badaniu dotyczącym wyłącznie pacjentów z cukrzycą, które ukończono po opublikowaniu zaleceń z 2007 roku, badaniu ADVANCE [88], stosowano kombinację diuretyku indapamidu oraz inhibitora ACE perindoprilu, często w połączeniu z uprzednio podawanymi lekami hipotensyjnymi. Leczenie to spowodowało pewne dalsze obniżenie BP, które wiązało się z istotnym statystycznie, chociaż niezbyt dużym (o 9%) zmniejszeniem częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego powikłania makro- i mikronaczyniowe, istotnym zmniejszeniem śmiertelności całkowitej o 14%, a także istotnym zmniejszeniem o 21% częstości występowania incydentów nerkowych, takich jak białkomocz, mikroalbuminuria, podwojenie się stężenia kreatyniny w surowicy, dializoterapia oraz przeszczepienie nerki. W badaniu ACCOMPLISH, mimo że nie dotyczyło ono wyłącznie cukrzycy, wśród ponad 11 000 uczestników było 60% pacjentów z cukrzycą. W tym badaniu porównano stosowanie inhibitora ACE, benazeprilu, w połączeniu

z antagonistą wapnia amlodipiną lub diuretykiem hydrochlorotiazidem, stwierdzając przewagę kombinacji inhibitora ACE i antagonisty wapnia [185].

Mimo że wszystkie powikłania mikronaczyniowe cukrzycy są związane z BP w szerokim zakresie wartości [244], to wydaje się, że leczenie hipotensyjne wpływa na ich różne rodzaje w odmienny sposób. Obniżenie BP wywiera znaczny ochronny wpływ na występowanie powikłań nerkowych (patrz następna część dotycząca chorób nerek), natomiast najprawdopodobniej nie wpływa istotnie na neuropatię [245], a dane dotyczące zdolności leczenia hipotensyjnego do ochrony przed powikłaniami ocznymi są niejednoznaczne. Kilka lat temu w badaniu UKPDS [246] stwierdzono mniejszą częstość występowania różnych powikłań ocznych (oraz mniejszą częstość interwencji okulistycznych) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, u których dążono do ścisłej kontroli BP, w porównaniu z grupą standardowej kontroli BP, co wzmocniło korzystne wnioski wyciągnięte z wcześniejszych mniejszych lub gorzej kontrolowanych badań [86, 247, 248]. Ostatnio jednak w badaniu ADVANCE nie stwierdzono istotnego korzystnego wpływu obniżenia BP za pomocą kombinacji inhibitora ACE i diuretyku na powikłania oczne u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 [88, 249], a zasadniczo negatywne dane uzyskano w badaniu DIRECT u normotensyjnych pacjentów z cukrzycą typu 1, u których antagonistą receptora angiotensynowego spowodował obniżenie BP [250]. Warto podkreślić, że te rozbieżności między starszymi a nowszymi badaniami dotyczą również wpływu ścisłej kontroli glikemii na powikłania oczne, ponieważ w badaniu UKPDS uzyskano korzystne wyniki, ale w badaniu ADVANCE były one negatywne [249]. Kwestia, czy ochronny wpływ kontroli BP i stężenia glukozy na retinopatię cukrzycową można zaobserwować tylko we wczesnych fazach choroby, a tak-

Ramka 8. Leczenie hipotensyjne u pacjentów z cukrzycą

- 1) U pacjentów z cukrzycą leczenie hipotensyjne należy zawsze rozpoczynać, jeżeli BP wynosi 140/90 mm Hg lub więcej. Nie ma obecnie wystarczających dowodów z prób klinicznych z oceną twardych punktów końcowych, które uzasadniałyby rozpoczęcie leczenia u pacjentów z cukrzycą i ciśnieniem wysokim prawidłowym. Mimo to takie leczenie można zalecić, zwłaszcza w przypadku występowania mikroalbuminurii, ze względu na dowody jego korzystnego wpływu (tj. wywoływania regresji i hamowania progresji) na ten przejaw powikłań narządowych
- 2) Docelowe BP tradycyjnie zalecane u pacjentów z cukrzycą, czyli mniej niż 130/80 mm Hg, również nie ma uzasadnienia w postaci dowodów z prób klinicznych z oceną twardych punktów końcowych, a ponadto jego osiągnięcie u większości pacjentów jest bardzo trudne. Wydaje się więc realistyczne, aby zalecać jedynie dążenie do znacznego obniżenia BP bez wskazywania określonej wartości docelowej, której wartość nie została potwierdzona dowodami naukowymi
- 3) Metaanalizy dostępnych prób klinicznych wskazują, że wszystkie główne klasy leków hipotensyjnych chronią przed powikłaniami sercowo-naczyniowymi w przebiegu cukrzycy, prawdopodobnie ze względu na ochronny efekt samego obniżenia BP. W leczeniu można więc rozważyć stosowanie leków z wszystkich głównych klas
- 4) Skuteczne obniżenie BP w cukrzycy wymaga często leczenia skojarzonego. Jego częścią zawsze powinien być inhibitor układu renina–angiotensyna, ponieważ uzyskano dowody, że leki te lepiej chronią przed występowaniem i progresją nefropatii
- 5) U pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym ścisła kontrola stężenia glukozy we krwi (zmniejszenie stężenia HbA_{1c} do 6,5%) jest korzystna, zwłaszcza jeżeli chodzi o wpływ na powikłania mikronaczyniowe. Najnowsze dane wskazują na to, że połączenie skutecznej kontroli stężenia glukozy we krwi i BP wywiera większy ochronny wpływ, zwłaszcza na nerki
- 6) Ścisła kontrola stężenia glukozy we krwi nie powinna być uzyskiwana gwałtownie, a pacjenci wymagają ścisłego monitorowania ze względu na zwiększone ryzyko epizodów ciężkiej hipoglikemii
- 7) Leczenie wywiera odmienny wpływ na mikronaczyniowe powikłania cukrzycy w różnych narządach. Leczenie hipotensyjne w istotnym stopniu chroni przed powikłaniami nerkowymi, natomiast dowody podobnego wpływu na powikłania oczne i neurologiczne są mniej zgodne

że czy dotyczy on jedynie pojawiania się, a nie progresji retinopatii, wymaga zbadania w odpowiednio zaprojektowanych próbach klinicznych.

Zalecenia dotyczące leczenia hipotensyjnego w cukrzycy podsumowano w ramce 8.

Choroba nerek

Jak wspomniano w poprzednich częściach, w ciągu ostatnich dwóch lat uzyskano nowe dowody przemawiające za celowością stosowania leczenia powodującego zmniejszenie mikroalbuminurii i białkomoczu, głównie za pomocą inhibitorów układu renina–angiotensyna, w celu ograniczenia częstości występowania schyłkowej niewydolności nerek i incydentów sercowo-naczyniowych. Przeprowadzona analiza *post hoc* danych z badania RENAAL wskazuje na to, że częstość występowania schyłkowej niewydolności nerek jest niezależnie związana ze zmniejszeniem SBP i albuminurii, a więc można sądzić, że poprawa nerkowych wyników leczenia u pacjentów z nefropatią cukrzycową może wymagać stosowania podwójnej strategii ukierunkowanej zarówno na BP, jak i albuminurię [228]. Również u pacjentów z cukrzycą typu 2 w badaniu ADVANCE stwierdzono, że wydalanie białka z moczem (zarówno na początku obserwacji, jak i w czasie leczenia) ściśle korelowało z występowaniem głównego punktu końcowego w tym badaniu (incydentów makro- i mikronaczyniowych) [18]. Natomiast w badaniu ONTARGET stwierdzono, że kombinacja pełnych dawek inhibitora ACE ramiprilu i antagonisty receptora angiotensynowego, telmisartanu, spowodowała obniżenie BP o kilka mm Hg więcej niż leczenie samym ramiprelem lub samym telmisartanem i wywarła nieco bardziej korzystny wpływ na progresję białkomoczu, który jednak różnił się istotnie statystycznie od efektów monoterapii. Jednakże takie leczenie wiązało się z większą częstością

występowania nerkowych punktów końcowych (najczęściej doraźnej dializoterapii i podwojenia się stężenia kreatyniny w surowicy), a także nie spowodowało dalszego zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych [53, 191]. Jak wspomniano we wcześniejszej części, tylko u około 4% pacjentów w badaniu ONTARGET stwierdzano jawny białkomocz, natomiast pogorszenie nerkowych wyników leczenia nastąpiło głównie u pacjentów bez mikroalbuminurii lub białkomoczu na początku obserwacji, u których zmiany wydalania białka z moczem mogły różnić się w jedynie niewielkim stopniu [53]. Należy wreszcie zauważyć, że zmiany wydalania białka z moczem były małe, a różnice częstości występowania nerkowych punktów końcowych między grupami również były dość niewielkie (2,03%, 2,21% oraz 2,49% odpowiednio w grupach otrzymujących ramipril, telmisartan lub leczenie skojarzone). Dlatego też trudno jest porównywać pacjentów uczestniczących w badaniu ONTARGET z kohortami z bardziej nasiloną nefropatią, w których najczęściej oceniano rolę wydalania białka z moczem jako wskaźnika predykcyjnego schyłkowej niewydolności nerek. Kiedy porównano wpływ telmisartanu i placebo na nerkowe wyniki leczenia w badaniu TRANSCEND [108], nie stwierdzono istotnych różnic pod względem szybkości zmniejszania się GFR oraz częstości występowania schyłkowej niewydolności nerek [252]. Nie przedstawiono danych na temat nerkowych wyników leczenia w badaniu PROFESS [91], w którym również porównywano telmisartan z placebo.

W wytycznych ESH/ESC z 2007 roku [1], podobnie jak w innych wytycznych [66, 253], zalecono obniżanie BP poniżej 130/80 mm Hg u pacjentów z chorobą nerek, ale przyznano, że dowody z prób klinicznych, w których pacjentów z chorobą nerek przypisywano losowo do bardziej lub mniej intensywnego obniżania BP,

są nieliczne. Od tamtego czasu uzyskano niewiele dodatkowych danych, zarówno takich, które przemawiałyby za niższym docelowym BP, jak i przeciw niemu. Żadna duża próba kliniczna ukończona w ciągu ostatnich dwóch lat nie dotyczyła głównie pacjentów z dysfunkcją nerek i w żadnym badaniu nie obniżono SBP poniżej zalecanej wartości docelowej 130 mm Hg. Warto natomiast zwrócić uwagę na metaanalizę randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych dotyczących obniżania BP u pacjentów dializowanych: leczenie hipotensyjne wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych (o 29%), śmiertelności całkowitej (o 20%) oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 29%), a korzyści z grupą kontrolną wynoszącej $-4,5/-2,3$ mm Hg [254]. Niestety, nie podano informacji na temat bezwzględnych wartości BP uzyskanych podczas leczenia, chociaż obserwacja, że te ochronne efekty były istotne tylko w podgrupie pacjentów z nadciśnieniem, może wskazywać na to, że wartości BP w czasie leczenia nie były szczególnie niskie. Kwestia ta jest dodatkowo komplikowana przez powszechne stosowanie inhibitorów układu renina–angiotensyna u pacjentów z chorobą nerek. Uważa się, że leki te wywierają swoiste działanie chroniące nerki, co powoduje, że określenie efektu, który można by przypisywać samemu obniżeniu BP, staje się trudne.

Choroba naczyniowo-mózgowa

Udary mózgu i incydenty przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego

Podkreślano, że wyniki badania PROGRESS, mimo że jednoznacznie dowodzące korzyści z obniżania BP u pacjentów po wcześniejszym incydencie naczyniowo-mózgowym [89], nie mogą być traktowane jako uzasadniające zalecenie, aby rozpocząć leczenie hipotensyjne u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego i ciśnieniem wysokim prawidłowym, ponieważ w tej próbie klinicznej korzyści z leczenia obserwowano tylko u osób, u których SBP na początku obserwacji wynosiło 140 mm Hg lub więcej, i które często otrzymywały już leki hipotensyjne [90]. Dane z badania PROGRESS nie uzasadniają również docelowego SBP poniżej 130 mm Hg, ponieważ przeciętne SBP uzyskane w czasie bardziej intensywnego leczenia wyniosło 132 mm Hg. W tej próbie klinicznej wykazano jednak, że SBP w czasie leczenia wynoszące 132 mm Hg było lepsze niż SBP w czasie leczenia wynoszące 141 mm Hg, ponieważ tyle wynosiło przeciętne SBP u pacjentów otrzymujących placebo. W innej próbie klinicznej, w której jako pierwszej wykazano korzyści z obniżania BP u pacjentów z chorobą naczyniowo-mózgową, badaniu PATS [255], SBP w czasie leczenia pozostawało zbyt wysokie zarówno w grupie aktywnego leczenia, jak i w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio 143

i 149 mm Hg), aby ułatwić to wyjaśnienie kwestii, kiedy rozpocząć leczenie oraz do jakich wartości obniżyć BP u pacjentów z chorobą naczyniowo-mózgową. To samo dotyczy również badania ACCESS [256]. Nie można wreszcie zaprzeczyć, że dodatkowe zamieszanie w tej kwestii wywołała niedawna publikacja negatywnych wyników badania PROFESS [91]. W tej bardzo dużej próbie klinicznej u pacjentów po przebytym udarze lub incydencie przemijającego niedokrwienia OUN obniżenie SBP do 136 mm Hg, uzyskane poprzez dołączenie telmisartanu, nie wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania ponownych udarów mózgu ani częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, w której SBP w czasie leczenia wynosiło przeciętnie 140 mm Hg. Zaproponowano różne interpretacje tych nieoczekiwanych negatywnych wyników, tłumacząc je małą różnicą BP — w zgodzie z wynikami badania PROGRESS, w którym mała różnica BP u pacjentów otrzymujących monoterapię także nie spowodowała istotnego zmniejszenia częstości występowania punktu końcowego — a także krótkim czasem trwania obserwacji (tylko 2,5 roku); częstym stosowaniem innego leczenia (wszyscy pacjenci otrzymywali leki przeciwplatekcyjne, a połowa z nich leki hipolipemizujące); dużym odsetkiem pacjentów, u których przerwano badane leczenie; czy też rozpoczęciem leczenia po upływie bardzo krótkiego czasu od wystąpienia incydentu naczyniowo-mózgowego, który kwalifikował chorych do udziału w badaniu. Niezależnie od rzeczywistej przyczyny pozostaje fakt, że badanie PROFESS niezbyt przyczyniło się do wyjaśnienia nierozstrzygniętych kwestii dotyczących leczenia hipotensyjnego u pacjentów z chorobą naczyniowo-mózgową.

Kwestią, która wciąż wywołuje wątpliwości, jest też optymalne leczenie nadciśnienia w ostrej fazie udaru mózgu. Wyniki małego badania *Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke* (CHHIPS) wskazują na korzyści z podawania lisinoprilu i atenololu u pacjentów ze świeżym udarem i SBP powyżej 160 mm Hg [257], ale wciąż pozostaje jeszcze wiele kwestii wymagających wyjaśnienia.

Dysfunkcja poznawcza i otępienie

W zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku podkreślono znaczenie lepszego wyjaśnienia wpływu podwyższonego BP oraz leczenia hipotensyjnego na rozwój dysfunkcji poznawczej i otępienia, ale przyznano, że dostępne dowody są nieliczne i mylące [1]. W ciągu ostatnich dwóch lat uzyskano niewiele nowych danych, z wyjątkiem wyników badania HYVET u osiemdziesięcioletników z nadciśnieniem. U wszystkich pacjentów uczestniczących w tej próbie klinicznej oceniono czynność poznawczą na początku obserwacji, a następnie corocznie w czasie leczenia za pomocą Krótkiej Skali Oceny Stanu Umysłowego (MMSE, *Mini-Mental State Examination*), a u pacjentów, u których uzyskano wynik

mniejszy niż 24 punkty lub zmniejszył się on o ponad 3 punkty w ciągu roku, wykonywano dalsze testy w celu wykluczenia otępienia. Stwierdzono jedynie nieistotną tendencję do zmniejszenia częstości zarówno pogarszania się czynności poznawczej, jak i otępienia w grupie aktywnego leczenia (iloraz hazardu 0,86; 95-procentowy przedział ufności 0,67–1,09) [258]. Wyniki badania HYVET nie ułatwiają więc wyjaśnienia tej kwestii, ale charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniu nie nadawała się zbyt dobrze do oceny otępienia: na początku obserwacji wszyscy uczestnicy byli dość zdrowi i mieli dobrą czynność poznawczą, a szczególnie istotne jest to, że krótki czas trwania obserwacji (tylko 2 lata) raczej wykluczał dokładną ocenę powoli rozwijającego się stanu, takiego jak pogarszanie się czynności poznawczej. Zależność między podwyższonym BP i leczeniem hipotensyjnym a pogorszeniem się czynności poznawczej jest ważną kwestią, która zasługuje na dalsze badania, chociaż należy zdawać sobie sprawę z tego, że projektowanie i prowadzenie takich badań jest trudne. W tym kontekście obiecujących, ale na pewno nie definitywnych danych dostarczyła metaanaliza obejmująca badanie HYVET i inne próby kliniczne z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w której wykazano małe, lecz istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania otępienia (–13%) wśród aktywnie leczonych pacjentów [258].

Choroba wieńcowa i niewydolność serca

Wcześniej przedyskutowano szczegółowo kwestię, czy obecne zalecenie, aby obniżyć SBP poniżej 130 mm Hg u pacjentów ze współistniejącą chorobą wieńcową, jest dobrze uzasadnione. Podkreślano, że niektóre analizy niedawno przeprowadzonych prób klinicznych, które wskazały, że uzyskane niskie wartości BP mogą wiązać się ze zwiększonym, a nie zmniejszonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych [113, 115], przeprowadzono *post hoc* i ten typ analiz ma dobrze znane ograniczenia. Uznano również, że ponowna analiza wszystkich prób klinicznych dotyczących stosowania leków hipotensyjnych u pacjentów z chorobą wieńcową dostarczyła sprzecznych dowodów na występowanie lub braku korzyści z obniżania SBP poniżej 130 mm Hg [71]. Do czasu, aż nowe próby kliniczne dostarczą bardziej jednoznacznych dowodów, rozsądne wydaje się, aby u pacjentów ze współistniejącą chorobą wieńcową obniżyć SBP do wartości w przedziale 130–139 mm Hg.

Należy odnotować brak istotnej poprawy wyników leczenia u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną czynnością skurczową w badaniu I-PRESERVE [259]. Mimo że ten rodzaj niewydolności serca jest najczęściej związany z nadciśnieniem, w badaniu I-PRESERVE randomizacja do podawania antagonisty receptora angiotensynowego, irbesartanu lub placebo u ponad 4000 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory powyżej 0,45 (z któ-

rych u 88% występowało nadciśnienie w wywiadach) nie wiązała się z różnicą częstości występowania głównego złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny oraz hospitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także drugorzędowego punktu końcowego obejmującego wszystkie incydenty niewydolności serca. Nastąpiło to mimo różnicy SBP/DBP o 3,5/2,0 mm Hg na korzyść irbesartanu. Negatywne wyniki badania I-PRESERVE należy jednak oceniać w kontekście złożonego protokołu tej próby klinicznej, w której badane leczenie oceniano na tle kontynuowanego intensywnego leczenia hipotensyjnego, w tym u 25% pacjentów inhibitorami ACE (39% w czasie trwania próby klinicznej), a początkowe BP wynosiło tylko 136/79 mm Hg, co dodatkowo zwiększa wątpliwości, czy obniżanie SBP znacznie poniżej 140 mm Hg przynosi jakieś dodatkowe korzyści. Należy zauważyć, że 59% pacjentów uczestniczących w badaniu I-PRESERVE otrzymywało leki przeciwpłytkowe, u 19% pacjentów stosowano doustne leczenie przeciwkrzepliwe, a 30% otrzymywało leki hipolipemizujące.

Skuteczność antagonistów receptora angiotensynowego w prewencji niewydolności serca zaczęła być przedmiotem pewnych dyskusji również w następstwie badań TRANSCEND [108] i PROFESS [91]. W obu tych próbach klinicznych kontrolowanych placebo losowe przypisanie do podawania telmisartanu nie spowodowało zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W badaniu ONTARGET [191] liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca była mniejsza (choć nieistotnie) w grupie leczonej ramiprilem niż w grupie leczonej telmisartanem. Ryzyko niewydolności serca we wszystkich tych próbach klinicznych było jednak dość małe i obecnie nie można sformułować definitywnych wniosków dotyczących tej kwestii.

Migotanie przedsionków

W zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku podsumowano dowody z przeprowadzonych analiz *post hoc* danych z prób klinicznych dotyczących leczenia niewydolności serca [233, 260, 261] i nadciśnienia tętniczego [262, 263], wskazujące na mniejszą częstość występowania nowych przypadków migotania przedsionków wśród pacjentów otrzymujących antagonistę receptora angiotensynowego (a w jednej próbie klinicznej [260] inhibitor ACE). Przestrzegając przed możliwymi błędami wynikającymi z retrospektywnego charakteru tych analiz, w zaleceniach zaproponowano jednak, aby uznać antagonistów receptora angiotensynowego i inhibitory ACE za preferowane leki u pacjentów z nadciśnieniem, u których istnieje ryzyko wystąpienia migotania przedsionków. Możliwe wytłumaczenia tych obserwacji obejmowały związek powiększenia przedsionków z LVH, korzystny wpływ inhibitorów układu renina–angiotensyna na obie te zmiany w sercu, a także zależność między regresją LVH a zmniejszeniem liczby nowych przypadków migotania

przedsionków [49, 264]. Nowe dane uzyskane od tamtego czasu nie potwierdzają jednak jednoznacznie tego zalecenia. Mimo że w badaniu ONTARGET [191] częstość występowania nowych przypadków migotania przedsionków była nieco mniejsza w grupie otrzymującej telmisartan niż w grupie leczonej ramipilem, w porównaniach z placebo w badaniach TRANSCEND [108] i PROFESS [91] nie udało się potwierdzić, że antagonistą receptora angiotensynowego chroni przed nowymi przypadkami migotania przedsionków. W badaniu TRANSCEND [108] iloraz hazardu wyniósł 1,02, a w badaniu PROFESS [91] leczenie zostało przerwane z powodu migotania przedsionków u 81 pacjentów otrzymujących telmisartan oraz 50 pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu I-PRESERVE [259] arytmii przedsionkowej odnotowano u 77 pacjentów otrzymujących irbesartan oraz 68 pacjentów otrzymujących placebo.

W zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku przedstawiono również wyniki małych badań wskazujących na to, że antagoniści receptora angiotensynowego mogą wywierać korzystny wpływ na występowanie nawrotów migotania przedsionków u pacjentów z wcześniejszymi epizodami tej arytmii [265, 266]. Donoszono również, że enalapril ułatwiał utrzymanie rytmu zatokowego po kardiowersji [267]. W zaleceniach podkreślono jednak małą liczbę pacjentów uczestniczących w tych badaniach i zauważono, że można oczekiwać więcej informacji na ten temat z trwających prób klinicznych dotyczących tego zagadnienia i mających wystarczającą moc statystyczną. Ostatnio ukończono dwie takie próby kliniczne (badania CAPRAF [268] i GISSI-AF [269]), których wyniki nie potwierdzają, aby antagoniści receptora angiotensynowego chronili przed nawrotami migotania przedsionków. W badaniu GISSI-AF 1442 pacjentów (85% z naciśnieniem w wywiadach) z co najmniej dwoma epizodami migotania przedsionków w ciągu poprzedzających 6 miesięcy, wymagających kardiowersji elektrycznej i często leczonych inhibitorami ACE oraz lekami antyarytmicznymi klasy I i III przypisano losowo do podawania walsartanu (w dawce do 320 mg dziennie) lub placebo, a następnie obserwowano średnio przez 223 dni. Wystąpienie co najmniej jednego epizodu migotania przedsionków odnotowano u 51,4% pacjentów w grupie leczonej walsartanem i 52,1% pacjentów w grupie otrzymującej placebo (iloraz hazardu 0,99; $p = 0,84$). Ostatnio przeprowadzona analiza wszystkich badań dotyczących wtórnej prewencji migotania przedsionków za pomocą leków hamujących aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron wydaje się jednak wskazywać na ogólną korzyść ze stosowania tych leków (R. Schmieder i wsp., informacja ustna).

Na wzmiankę zasługuje jeszcze jedna kwestia. W niedawnej metaanalizie [270] obejmującej prawie 12 000 pacjentów ze skurczową niewydolnością serca i z tego powodu należących do grupy dużego ryzyka wystąpienia migotania przedsionków stwierdzono, że β -adrenolityki

istotnie zmniejszały (o ok. 27%) częstość występowania tej arytmii. Migotanie przedsionków w wywiadach i skurczowa niewydolność serca mogą być szczególnym wskazaniem do stosowania β -adrenolityków.

Naciśnienie u kobiet

Ten aspekt zasługuje na krótki komentarz ze względu na niedawną publikację nowej metaanalizy przeprowadzonej przez *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*, w której oceniono korzyści z leczenia hipotensyjnego u mężczyzn i kobiet [271]. U obu płci stwierdzono zarówno podobne obniżenie BP, jak i podobną poprawę rokowania pod wpływem leczenia, a ponadto nie zaobserwowano zależnych od płci różnic odpowiedzi na różne klasy leków hipotensyjnych.

Naciśnienie a zaburzenia wzrodu

Zaburzenia wzrodu, będące częstym stanem u pacjentów z naciśnieniem tętniczym, są wskaźnikiem predykcijnym przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych. Przesiewowe wykrywanie i leczenie zaburzeń wzrodu prowadzi do poprawy skuteczności leczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Po rozpoczęciu leczenia inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 pacjenci częściej przyjmują leki hipotensyjne i następuje poprawa kontroli BP [272]. Starsze leki hipotensyjne wywierają pod tym względem niekorzystne działanie (diuretyki, β -adrenolityki, leki o działaniu ośrodkowym), natomiast nowsze leki działają neutralnie lub korzystnie (antagoniści wapnia, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensynowego, nebiwolol) [273].

Leczenie współistniejących czynników ryzyka

Leki hipolipemizujące

Jak podsumowano w zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku [1], korzyści z łączenia statyny z leczeniem hipotensyjnym zostały dobrze wykazane w badaniu ASCOT-LLA [274]. Negatywne wyniki uzyskane z użyciem innej statyny w badaniu ALLHAT [275] można przypisywać niedostatecznemu zmniejszeniu stężenia cholesterolu całkowitego (o 11% w badaniu ALLHAT w porównaniu z 20% w badaniu ASCOT). Dalsze analizy danych uzyskanych w badaniu ASCOT wykazały, że dołączenie statyny do leczenia hipotensyjnego opartego na podawaniu amlodipiny spowodowało większe zmniejszenie częstości występowania głównego sercowo-naczyniowego punktu końcowego niż dołączenie statyny do leczenia hipotensyjnego opartego na podawaniu atenololu [276, 277]. Korzystne efekty podawania statyn u pacjentów bez wcześniejszych incydentów sercowo-naczyniowych potwierdzono w badaniu JUPITER [278], w którym wykazano, że zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 50% u pacjentów z początkowym stężeniem wynoszącym mniej niż 130 mg/dl (3,4 mmol/l), ale zwiększonym stężeniem białka C-re-

aktywnego (CRP, *C-reactive protein*) spowodowało zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych o 44%.

Podsumowując, można ponownie potwierdzić zalecenie zawarte w wytycznych z 2007 roku, aby rozważać leczenie statyną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których oszacowane 10-letnie ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych przekracza 20%, ale wyniki badania JUPITER [278] wskazują na to, że korzyści z leczenia statyną można stwierdzić również u pacjentów ze zwiększonym stężeniem CRP i umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym (ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego wynoszące mniej więcej 15% w ciągu 10 lat).

Leczenie przeciwplatek

Ostatnio opublikowano dużą metaanalizę występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych i poważnych krwawień w sześciu próbach klinicznych dotyczących prewencji pierwotnej (95 000 osób z grupy małego ryzyka sercowo-naczyniowego, 660 000 osobolat obserwacji) oraz 16 próbach klinicznych dotyczących prewencji wtórnej (17 000 osób z grupy małego ryzyka sercowo-naczyniowego, 43 000 osobolat obserwacji), w których porównywano długoterminowe podawanie kwasu acetylosalicylowego z grupą kontrolną [279]. W próbach klinicznych dotyczących prewencji pierwotnej przypisanie do podawania kwasu acetylosalicylowego wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (głównie nieprowadzących do zgonu zawałów serca) o 12%. Jednak ze względu na małe łączne ryzyko u tych osób bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyniosło tylko 0,06 incydentu na 100 osobolat obserwacji, czemu towarzyszyło bezwzględne zwiększenie ryzyka poważnych krwawień z przewodu pokarmowego i pozaczaszkowych o 0,03 incydentu na 100 osobolat obserwacji. W próbach klinicznych dotyczących prewencji wtórnej przypisanie do podawania kwasu acetylosalicylowego wiązało się z większym bezwzględnym zmniejszeniem częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (o 1,5 incydentu na 100 osobolat obserwacji). Mimo że tylko w nielicznych próbach klinicznych dotyczących prewencji wtórnej przedstawiono dokładne dane dotyczące częstości występowania krwawień, wyniki badań, w których oceniano występowanie krwawień, wskazują na to, że wzrost częstości występowania krwawień pozaczaszkowych nie przekracza 0,2 incydentu na 100 osobolat obserwacji. Na tej podstawie można więc wywnioskować, że podawanie kwasu acetylosalicylowego wiąże się z jednoznacznie korzystnym stosunkiem korzyści do ryzyka u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, natomiast u pacjentów z grupy małego ryzyka włączanych do prób klinicznych dotyczących pierwotnej prewencji przewaga korzyści z tego leczenia nad jego niekorzystnymi następstwami jest bardzo mała.

Rzecz jasna, rozróżnienie między prewencją pierwotną i wtórną jest sztuczne i arbitralne, a u poszcze-

gólnych osób, u których jeszcze nie wystąpił incydent sercowo-naczyniowy, łączne ryzyko może być bardzo różne. Zwracano uwagę na możliwe korzyści ze stosowania kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z cukrzycą bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą w badaniu HOT zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego w wyniku podawania kwasu acetylosalicylowego nie osiągnęło istotności statystycznej [280, 281], a wyraźnych korzyści ze stosowania kwasu acetylosalicylowego nie obserwowano też u pacjentów z cukrzycą uczestniczących w innych próbach klinicznych [281]. Co więcej, w niedawnym dużym badaniu z zakresu prewencji pierwotnej, przeprowadzonym u pacjentów z cukrzycą w Japonii, udało się jedynie stwierdzić, że podawanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego wiązało się z nieistotnym zmniejszeniem częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych [282]. Korzyści z leczenia przeciwplatekowego w cukrzycy muszą więc dopiero zostać wykazane.

Obserwacja z badania HOT, że największą korzyść ze stosowania małej dawki kwasu acetylosalicylowego i najlepszy stosunek korzyści do ryzyka uzyskano u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy przekraczającym 1,3 mg/dl [280], została pogłębiona poprzez oszacowanie filtracji kłębuszkowej i ocenę efektów podawania kwasu acetylosalicylowego w porównaniu z placebo w trzech grupach: z eGFR wynoszącą co najmniej 60 ml/min/1,73 m², 45–59 ml/min/1,73 m² oraz mniej niż 45 ml/min/1,73 m². Stwierdzono istotną tendencję do coraz większej redukcji ryzyka poważnych incydentów sercowo-naczyniowych i zgonów wraz ze zmniejszaniem się eGFR, a szczególnie duże zmniejszenie ryzyka dotyczyło chorych z nadciśnieniem i eGFR poniżej 45 ml/min/1,73 m². W tej grupie pacjentów ryzyko krwawień było niewielkie w porównaniu z korzystnym wpływem na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych [283].

Podsumowując, można ponownie potwierdzić rozsądne zalecenia zawarte w wytycznych ESH/ESC z 2007 roku: leczenie przeciwplatekowe, zwłaszcza małą dawką kwasu acetylosalicylowego, należy stosować u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym. Można je również rozważać u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez choroby układu sercowo-naczyniowego, jeżeli stwierdza się upośledzoną czynność nerek lub duże ryzyko sercowo-naczyniowe. U pacjentów otrzymujących kwas acetylosalicylowy należy zawsze bacznie zwracać uwagę na zwiększone prawdopodobieństwo krwawień, w szczególności z przewodu pokarmowego.

Kontrola glikemii

W zaleceniach europejskich z 2007 roku [1] przeanalizowano dane dotyczące docelowych wartości BP i stężenia HbA_{1c}, do których należy dążyć u pacjentów z cukrzycą. Kwestia ta ma duże znaczenie praktyczne

ze względu na bardzo częste współistnienie nadciśnienia i cukrzycy typu 2. Stwierdzono, że ścisła kontrola stężenia glukozy we krwi, czyli docelowa glikemia poniżej 6,0 mmol/l (108 mg/dl) i stężenie HbA_{1c} poniżej 6,5% są pożądane jako sposób minimalizacji makro- i mikronaczyniowych powikłań cukrzycy, na co wskazywały badania obserwacyjne [1, 284]. Od tamtego czasu opublikowano wyniki dwóch dużych randomizowanych prób klinicznych, ADVANCE i ACCORD, w których oceniano efekty ścisłej i standardowej kontroli stężenia glukozy we krwi w cukrzycy typu 2, uzyskując rozbieżne rezultaty [285, 286]. W badaniu ADVANCE posłużono się protokołem wieloczynnikowym 2 × 2, oceniając efekty ścisłej kontroli stężenia glukozy we krwi (docelowe stężenie HbA_{1c} < 6,5%) za pomocą preparatu gliklazylu o zmodyfikowanym uwalnianiu, a także innych dostępnych środków farmakologicznych w porównaniu ze standardową kontrolą stężenia glukozy we krwi u pacjentów, którzy dodatkowo mogli również otrzymywać kombinację indapamidu i perindoprilu, co omówiono we wcześniejszych częściach niniejszego opracowania. U pacjentów ze ścisłą kontrolą stężenia glukozy we krwi przeciętne stężenie HbA_{1c} podczas leczenia wyniosło 6,5% i było niewątpliwie mniejsze od przeciętnej wartości uzyskanej w grupie leczonej w standardowy sposób (7,3%). Towarzyszyło temu istotne, chociaż dość niewielkie (o 10%) zmniejszenie częstości występowania głównego złożonego punktu końcowego ocenianego w tej próbie klinicznej (obejmującego incydenty mikro- i makronaczyniowe). Efekt ten wynikał wyłącznie z rzadszego występowania powikłań mikronaczyniowych, ponieważ między grupami nie stwierdzono istotnej różnicy częstości występowania makronaczyniowych punktów końcowych. W badaniu ACCORD celem intensywnego leczenia było zmniejszenie stężenia HbA_{1c} poniżej 6,0%, co spowodowało, że przeciętne stężenie HbA_{1c} uzyskane w czasie leczenia u pacjentów w grupie ścisłej kontroli stężenia glukozy we krwi wyniosło 6,5% (w porównaniu z 7,5% w drugiej grupie). Wiązało się to ze zmniejszeniem częstości występowania zawałów serca, czemu towarzyszyło jednak istotne i znaczne (o 35%) zwiększenie śmiertelności całkowitej, które spowodowało przedwczesne przerwanie badania w ramieniu ścisłej kontroli stężenia glukozy we krwi. Przyczyny różnych wyników uzyskanych w tych dwóch próbach klinicznych są niejasne, chociaż najbardziej prawdopodobną hipotezą wydaje się to, że w porównaniu z badaniem ADVANCE ścisłą kontrolę stężenia glukozy we krwi w badaniu ACCORD uzyskano w znacznie bardziej gwałtowny sposób (w ciągu mniej niż 6 miesięcy w porównaniu z 2 latami) i stosując znacznie więcej leków przeciwcukrzycowych (tiazolidynodiony u 91,7% pacjentów *v.* 16,8%, insulina u 77,3% pacjentów *v.* 40,5%, meformina u 86,6% *v.* 73,8%), co mogło sprzyjać występowaniu incydentów związanych z hipoglikemią. Zostało to pośrednio potwierdzone przez bardzo dużą liczbę epizodów hipoglikemii odnotowanych w grupie ścisłej kon-

troli stężenia glukozy we krwi w porównaniu z grupą kontrolną.

Docelowe stężenie glukozy we krwi zalecone w wytycznych z 2007 roku [1] może zatem pozostać niezmiennione, z tym zastrzeżeniem, że ścisłą kontrolę stężenia glukozy we krwi należy prawdopodobnie osiągać powoli, unikając zmniejszania stężenia HbA_{1c} znacznie poniżej 6,5%. Dalszego potwierdzenia słuszności tego niezmiennego zalecenia dostarczają wyniki badania ADVANCE wskazujące na to, że w grupie, w której ścisła kontrola stężenia glukozy we krwi była połączona z bardziej intensywnym leczeniem hipotensyjnym, korzyści z leczenia były istotnie zwiększone z powodu zmniejszenia śmiertelności całkowitej, a także częstości występowania nowych przypadków mikroalbuminurii [287]. Należy podkreślić, że w niedawnej metaanalizie, w której połączono dane z czterech dotychczas opublikowanych randomizowanych prób klinicznych dotyczących ścisłej kontroli stężenia glukozy we krwi (badania ADVANCE, ACCORD, UKPDS i VADT) [285, 286, 288, 289], stwierdzono, że ryzyko epizodów ciężkiej hipoglikemii w grupach intensywnego leczenia było mniej więcej 2,5-krotnie większe niż w grupach, w których stosowano strategię standardowej kontroli stężenia glukozy we krwi [290]. Wynika z tego, że strategia ścisłej kontroli stężenia glukozy we krwi powinna być łączona z dokładnym monitorowaniem pacjentów.

Hipoteza polypill

W niedawnym badaniu [291] oceniono wpływ, jaki na różne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego wywarło stosowanie tabletki zawierającej trzy leki hipotensyjne (inhibitor ACE, β -adrenolityk i diuretyk), statynę oraz kwas acetylosalicylowy w małej dawce u osób bez choroby układu sercowo-naczyniowego, u których występował tylko jeden czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Po 12 tygodniach leczenia stwierdzono zmniejszenie BP, stężenia cholesterolu w surowicy oraz wydalania 11-dehidrotromboksanu B2 z moczem (wskaźnik przeciwpłytkowego działania kwasu acetylosalicylowego), zgodnie z tym, czego można było oczekiwać na podstawie działania poszczególnych składników tego złożonego preparatu wielolekowego (*polypill*). Nie zaobserwowano również częstszego występowania działań niepożądanych poszczególnych składników kombinacji, kiedy połączono je w jednej tabletce. Należy jednak podkreślić, że uzasadnienie, które posłużyło do opracowania tego preparatu złożonego, nie jest podyktowane racjonalną chęcią połączenia kilku leków w jednej tabletce, aby w ten sposób ułatwić leczenie tych pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka, którzy wymagają jednoczesnego stosowania wielu metod leczenia [292]. Uzasadnieniem dla stosowania *polypill*, które przedstawili Wald i Law (i nawet opatentowali ten pomysł), jest to, że taki preparat złożony, zawierający wszystkie rodzaje leków o wykazanym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe, mógłby zmniejszyć ryzyko sercowo-

Ramka 9. Zapotrzebowanie na nowe próby kliniczne

Wiele ważnych decyzji w leczeniu nadciśnienia tętniczego musi być obecnie podejmowanych pomimo braku odpowiednich dowodów z dużych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych. Wydaje się, że następujące kwestie wymagają pilnego rozstrzygnięcia na podstawie prosto zaprojektowanych prób klinicznych:

- 1) Czy leki hipotensyjne powinny być zalecane wszystkim pacjentom z nadciśnieniem 1 stopnia, nawet jeżeli całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe jest u nich stosunkowo małe lub umiarkowane? Ze względu na bardzo małą częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych, której można by oczekiwać u tych pacjentów, praktycznie możliwa, etyczna oraz ważna z klinicznego punktu widzenia byłaby próba kliniczna kontrolowana placebo, w której posłużono by się zastępczymi punktami końcowymi, takimi jak cechy powikłań narządowych o uznanym znaczeniu prognostycznym
- 2) Czy leki hipotensyjne powinny być zalecane pacjentom w podeszłym wieku z nadciśnieniem 1 stopnia oraz czy docelowe BP podczas leczenia hipotensyjnego powinno wynosić mniej niż 140/90 mm Hg również u osób w podeszłym wieku? W próbach klinicznych, które należałoby przeprowadzić w celu wyjaśnienia tych kwestii, można by oceniać twarde sercowo-naczyniowe punkty końcowe i dokonywać porównania z placebo
- 3) Czy należy rozpocząć farmakoterapię hipotensyjną u osób z cukrzycą, a także pacjentów z chorobą naczyniowo-mózgową lub chorobą układu sercowo-naczyniowego w wywiadach, jeżeli BP wciąż mieści się w zakresie wartości wysokich prawidłowych, oraz czy u takich pacjentów docelowe BP powinno wynosić mniej niż 130/80 mm Hg? Te kwestie można by ocenić w próbach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, ponieważ na razie nie ma dowodów z prób klinicznych, że obniżanie ciśnienia wysokiego prawidłowego lub uzyskiwanie docelowego BP poniżej 130/80 mm Hg przynosi korzyści
- 4) Jaki są najniższe bezpieczne wartości BP, które można osiągać podczas leczenia w różnych sytuacjach klinicznych? Tę kwestię można by ocenić w próbach klinicznych, w których porównano by strategie bardziej lub mniej intensywnego leczenia hipotensyjnego u pacjentów z różnym ryzykiem sercowo-naczyniowym
- 5) Czy zmiany stylu życia, które obniżają BP, powodują również zmniejszenie śmiertelności i chorobowości w nadciśnieniu tętniczym? W celu wyjaśnienia tej kwestii możliwe i pożądane byłoby przeprowadzenie kontrolowanej, randomizowanej próby klinicznej z oceną zastępczych punktów końcowych (powikłań narządowych) u pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym lub nadciśnieniem 1 stopnia

-naczyniowe o ponad 80% u wszystkich osób i powinien być stosowany u wszystkich osób w wieku 55 lat lub starszych, niezależnie od wcześniejszego występowania u nich chorób układu sercowo-naczyniowego. Takie podejście może zostać skrytykowane z różnych przyczyn: jak stwierdzono uprzednio, u osób z grupy małego ryzyka kwas acetylosalicylowy wywiera jedynie niewielki korzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe, który jest równoważony przez wzrost częstości występowania krwawień [279]; leki hipotensyjne powodują jedynie niewielkie obniżenie BP u osób normotensyjnych (co stwierdzono również w niedawnej próbie klinicznej z użyciem *polypill* [291]); natomiast statyny są zasadniczo dobrze tolerowane, ale czasami ich stosowanie wiąże się z poważnymi działaniami niepożądanymi, a ponadto nie wykazano wielkości korzyści ze stosowania tych leków u osób bez żadnych czynników ryzyka. Co więcej, cała koncepcja leczenia „ryzyka sercowo-naczyniowego” jako pewnej całości, bez oceny i monitorowania poszczególnych czynników ryzyka, wydaje się wątpliwa.

Zapotrzebowanie na nowe próby kliniczne

W ciągu ostatnich 10–15 lat ukończono wiele prób klinicznych dotyczących leczenia hipotensyjnego, ale koncentrowano się w nich na porównaniach różnych leków lub badano głównie pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, stosując tak złożone protokoły i tak liczne rodzaje równoległe prowadzonego leczenia, że często interpretacja uzyskanych wyników jest trudna i kontrowersyjna (ramka 9). Chociaż te pró-

by kliniczne dostarczyły mimo wszystko nowych przydatnych informacji, pewne ważne kwestie nie zostały zbadane lub dostatecznie wyjaśnione. W rezultacie wiele ważnych decyzji w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest obecnie podejmowanych jedynie na podstawie przeprowadzonych *post hoc* analiz danych z prób klinicznych, w których oceniano zależności między występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych a uzyskanymi wartościami BP. Takie analizy mają jednak dobrze znane ograniczenia, ponieważ te porównania nie mają już randomizowanego charakteru i mogą być zakłócane przez potencjalne różnice początkowego ryzyka u pacjentów, u których następnie uzyskano różne BP. Wydaje się zatem bardzo pożądane, aby zalecenia dotyczące progowych wartości BP uzasadniających rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej, a także docelowego BP podczas leczenia w różnych grupach pacjentów były oparte na informacjach z prospektywnych, randomizowanych prób klinicznych, które zostaną zaprojektowane w taki sposób, aby wypełnić utrzymujące się luki obecnej wiedzy.

Wydaje się, że następujące kwestie wymagają pilnego rozstrzygnięcia na podstawie prosto zaprojektowanych prób klinicznych:

- 1) Czy leki hipotensyjne powinny być zalecane wszystkim osobom z nadciśnieniem 1 stopnia (SBP 140–159 mm Hg lub DBP 90–99 mm Hg), nawet jeżeli całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe jest u nich stosunkowo małe lub umiarkowane? Nie ulega wątpliwości, że przeprowadzenie randomizowanej próby klinicznej z porównaniem aktywnego leczenia z placebo na podstawie występowania „twardych” sercowo-naczyniowych punktów końcowych u pacjentów z nadciśnieniem 1 stopnia i naprawdę małym ryzy-

kiem sercowo-naczyniowym byłoby bardzo trudne, ponieważ u takich pacjentów bardzo mała częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych zmuszałaby do zaprojektowania badania o nierealistycznie dużej liczbie i/lub czasie trwania obserwacji. Natomiast próba kliniczna kontrolowana placebo, w której posłużono by się zastępczymi punktami końcowymi, takimi jak LVH, mikroalbuminuria lub inne cechy powikłań narządowych o uznanym znaczeniu prognostycznym, byłaby praktycznie możliwa, etyczna oraz ważna z klinicznego punktu widzenia.

- 2) Czy leki hipotensyjne powinny być zalecane pacjentom w podeszłym wieku z nadciśnieniem I stopnia oraz czy docelowe BP podczas leczenia hipotensyjnego powinno wynosić mniej niż 140/90 mm Hg również u osób w podeszłym wieku? Do wszystkich zakończonych sukcesem prób klinicznych u osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem włączano pacjentów z SBP wynoszącym 160 mm Hg lub więcej, a w większości z tych badań średnie SBP w momencie włączenia do badania przekraczało 170 mm Hg. Podobnie, we wszystkich próbach klinicznych, które dotychczas przeprowadzono w tej grupie, uzyskane SBP przekraczało 140 mm Hg. Ponieważ osoby w podeszłym wieku z nadciśnieniem charakteryzują większe ryzyko sercowo-naczyniowe (a więc w ciągu kilku lat trwania próby klinicznej wystąpiłoby więcej incydentów), w takich próbach klinicznych można by oceniać twarde sercowo-naczyniowe punkty końcowe i dokonywać porównania z placebo.
- 3) We wszystkich wytycznych proponuje się, aby rozpocząć leczenie hipotensyjne u osób z cukrzycą, a także pacjentów z chorobą naczyniowo-mózgową lub chorobą układu sercowo-naczyniowego w wywiadach, jeżeli BP mieści się w zakresie wartości wysokich prawidłowych (SBP 130–139 mm Hg lub DBP 85–89 mm Hg), a także zaleca się u takich chorych dążenie do docelowego SBP poniżej 130 mm Hg. Mimo że te zalecenia mogą być rozsądne, nie są one oparte na dowodach z prób klinicznych. Na przykład, w żadnej zakończonej sukcesem próbie klinicznej dotyczącej leczenia hipotensyjnego u pacjentów z cukrzycą nie uzyskano SBP mniejszego niż 130 mm Hg. W większości prób klinicznych z udziałem pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego podawanie losowo przypisanych leków rozpoczynano w sytuacji, w której chorzy ci otrzymywali już wcześniejsze intensywne, często wielolekowe leczenie hipotensyjne, ponieważ błędnie zakładano, że wszyscy ci pacjenci i tak wymagali bardzo agresywnego obniżania BP (konsekwencja traktowania pewnych powszechnych przekonań jako dowodów [71]). W innych próbach klinicznych duży odsetek pacjentów otrzymał jednocześnie inne leki, które mogły interferować z badanymi lekami. Na przykład w badaniu I-PRESERVE [259], dotyczą-

cym leczenia przewlekłej niewydolności serca z zachowaną czynnością skurczową, 39% pacjentów, u których oceniano efekty stosowania antagonisty receptora angiotensynowego, było jednocześnie leczonych inhibitorem ACE, chociaż nie ma dowodów, że inhibitory ACE przynoszą korzyści w tym typie niewydolności serca. Także i w tym przypadku potrzebne byłyby próby kliniczne zaprojektowane w stosunkowo prosty sposób, przeprowadzone w celu uzyskania odpowiedzi na te pytania u pacjentów po przebyciu udaru mózgu, incydencie wieńcowym czy z rozkurczową niewydolnością serca.

- 4) Identyfikacja najniższych bezpiecznych wartości BP podczas leczenia w różnych sytuacjach klinicznych ma oczywiście praktyczne znaczenie i zasługuje na ocenę w zaprojektowanej *ad hoc* prospektywnej próbie klinicznej, w której porówna się strategię bardziej lub mniej intensywnego leczenia hipotensyjnego u pacjentów z różnym ryzykiem sercowo-naczyniowym.
- 5) Wykazano, że różnego rodzaju zmiany stylu życia (tj. metody nefarmakologiczne) mogą obniżać BP, ale nie udowodniono, aby zmniejszały one śmiertelność i chorobowość w nadciśnieniu tętniczym. Mimo że badanie z oceną chorobowości i śmiertelności, w którym oceniano by efekty zmian stylu życia u pacjentów z nadciśnieniem I stopnia, mogłoby nie być realistycznym przedsięwzięciem, to kontrolowana, randomizowana próba kliniczna z oceną zastępczych punktów końcowych (powikłań narządowych) byłaby możliwa i pożądana.

Lista akronimów nazw prób klinicznych i innych badań

- ABCD — *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*
 ACCESS — *Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors*
 ACCOMPLISH — *Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*
 ACCORD — *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*
 ACTION — *A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system*
 ADVANCE — *Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation*
 ALLHAT — *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*
 ASCOT — *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Australian*
 Badanie australijskie — *Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension*
 BENEDICT — *Bergamo Nephrologic Diabetic Complications Trial*
 CAFE — *Conduit Artery Function Evaluation*
 CAMELOT — *Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*
 CAPRAF — *Candesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation*
 CASE-J — *Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan*

CHARM — *Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*

CHHIPS — *Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke*

COMET — *Carvedilol or Metoprolol European Trial*

Cooper i Warrender — *Treatment of Hypertension in Elderly Patients in Primary Care*

COOPERATE — *Combination Treatment of Angiotensin-II Receptor Blocker and Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor in Non-Diabetic Renal Disease*

DIRECT — *Diabetic Retinopathy Candesartan Trials*

ELSA — *European Lacidipine Study on Atherosclerosis*

EUROPA — *European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease*

EWPHE — *European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly*

FEVER — *Felodipine Event Reduction*

GEMINI — *Glycemic Effect in Diabetes Mellitus: Carvedilol–Metoprolol Comparison in Hypertensives*

GISSI-AF — *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico–Atrial Fibrillation*

HDFP — *Hypertension Detection and Follow-up Program*

HOPE — *Heart Outcomes Prevention Evaluation*

HOT — *Hypertension Optimal Treatment Study*

HYVET — *Hypertension in the Very Elderly Trial*

IDNT — *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*

INSIGHT — *International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment*

INVEST — *International Verapamil SR/Trandolapril study*

I-PRESERVE — *Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function*

JATOS — *Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients*

JUPITER — *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*

LIFE — *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*

MDRD — *Modification of Diet in Renal Disease*

MICROHOPE — *Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation*

MRC (łagodne nadciśnienie) — *Medical Research Council Trial of Treatment of Mild Hypertension*

MRC (podeszły wiek) — *Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults*

ONTARGET — *Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*

OSLO — *Oslo Study of Treatment of Mild Hypertension*

PAMELA — *Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni*

PATS — *Post-stroke Antihypertensive Treatment Study*

PEACE — *Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition*

PHARAO — *Prevention of Hypertension with the Angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril in Patients with High-Normal Blood Pressure*

PHYLLIS — *Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study*

PREVEND — *Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease*

PREVENT — *Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial*

PROFESS — *Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes*

PROGRESS — *Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study*

RENAAL — *Reduction of Endpoints in Noninsulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan*

SCOPE — *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*

SCORE — *Systematic Coronary Risk Evaluation*

SENIORS — *Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure*

SHEP — *Systolic Hypertension in the Elderly Program*

STOP — *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension*

Syst-China — *Systolic Hypertension in China*

Syst-Eur — *Systolic Hypertension in Europe*

TNT — *Treating to New Targets*

TRANSCEND — *Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-I Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease*

TROPHY — *Trial of Preventing Hypertension*

UKPDS — *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

VADT — *Veterans Affairs Diabetes Trial*

Val-HeFT — *Valsartan Heart Failure Trial*

VALIANT — *Valsartan In Acute Myocardial Infarction Trial*

VALUE — *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*

Podziękowania

Podziękowania ze cenną pomoc otrzymują Fosca Quarti-Trevano, M.D., Clara Sincich, Cinzia Tiberi oraz Donatella Mihalich.

Piśmiennictwo

- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., Grassi G., Heagerty A.M., Kjeldsen S.E., Laurent S., Narkiewicz K., Ruilope L., Rynkiewicz A., Schmieder R.E., Struijker Boudier H.A., Zanchetti A. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
- Havranek E.P., Froshaug D.B., Emserman C.D., Hanratty R., Krantz M.J., Masoudi F.A., Dickinson L.M., Steiner J.F. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity. *Am. J. Med.* 2008; 121: 870–875.
- Li Z., Dahlöf B., Okin P.M., Kjeldsen S.E., Wachtell K., Ibsen H., Nieminen M.S., Jern S., Devereux R.B. Bundle branch block and cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study. *J. Hypertens.* 2008; 26: 1244–1249.
- Verdecchia P., Angeli F., Cavallini C., Mazzotta G., Repaci S., Pede S., Borgioni C., Gentile G., Reboldi G. The voltage of R wave in lead aVL improves risk stratification in hypertensive patients without ECG left ventricular hypertrophy. *J. Hypertens.* 2009; 27: 1697–1704.
- Milani R.V., Lavie C.J., Mehra M.R., Ventura H.O., Kurtz J.D., Messerli F.H. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 959–963.

6. Taylor H.A., Penman A.D., Han H., Dele-Michael A., Skelton T.N., Fox E.R., Benjamin E.J., Arnett D.K., Mosley T.H. Jr. Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] study). *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 1413–1420.
7. Tsioufis C., Vezali E., Tsiachris D., Dimitriadis K., Taxiarchou E., Chatzis D., Thomopoulos C., Syrseloudis D., Stefanadi E., Mihos C., Katsi V., Papademetriou V., Stefanadis C. Left ventricular hypertrophy versus chronic kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension: a Greek 6-year-follow-up study. *J. Hypertens.* 2009; 27: 744–752.
8. Yasuno S., Ueshima K., Oba K., Fujimoto A., Ogihara T., Saruta T., Nakao K. Clinical significance of left ventricular hypertrophy and changes in left ventricular mass in high-risk hypertensive patients: a subanalysis of the Candesartan Anti-hypertensive Survival Evaluation in Japan trial. *J. Hypertens.* 2009; 27: 1705–1712.
9. Bombelli M., Facchetti R., Carugo S., Madotto M., Arenare F., Quarti-Trevano F., Capra A., Giannattasio C., Dell’Oro R., Grassi G., Sega R., Mancia G. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in- and out-of office blood pressure values. *J. Hypertens.* 2009. [Epub ahead of print].
10. Zanchetti A., Hennig M., Hollweck R., Baurecht H., Bond G., Tang R., Cuspidi C., Parati G., Facchetti R., Mancia G. Baseline values but not treatment induced changes in carotid intima media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensives. Findings in the ELSA. *Circulation* 2009; 120: 1084–1090.
11. Sehestedt T., Jeppesen J., Hansen T.W., Rasmussen S., Wachtell K., Ibsen H., Torp-Pedersen C., Olsen M.H. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? *J. Hypertens.* 2009; 27: 1165–1171.
12. Inoue M., Maeda R., Kawakami H., Shokawa T., Yamamoto H., Ito C., Sasaki H. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. *Circ. J.* 2009; 73: 549–553.
13. Jankowski P., Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D., Brzozowska-Kiszka M., Styczkiewicz K., Loster M., Kloch-Badelek M., Wilinski J., Curylo A.M., Dudek D.; Aortic blood pressure and survival study group. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension* 2008; 51: 848–855.
14. Wang K.L., Cheng H.M., Chuang S.Y., Spurgeon H.A., Ting C.T., Lakatta E.G., Yin F.C.P., Chou P., Chen C.H. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J. Hypertens.* 2009; 27: 461–467.
15. Cuspidi C. Cardio-renal organ damage and cardiovascular outcomes in hypertension. *J. Hypertens.* 2009; 27: 702–706.
16. Cirillo M., Lanti M.P., Menotti A., Laurenzi M., Mancini M., Zanchetti A., De Santo N.G. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2008; 168: 617–624.
17. Ruilope L.M., Zanchetti A., Julius S., McInnes G.T., Segura J., Stolt P., Hua T.A., Weber M.A., Jamerson K., VALUE Investigators. Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1473–1479.
18. Ninomiya T., Perkovic V., de Galan B.E., Zoungas S., Pillai A., Jardine M., Patel A., Cass A., Neal B., Poulter N., Mogensen C.E., Cooper M., Marre M., Williams B., Hamet P., Mancia G., Woodward M., MacMahon S., Chalmers J., ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 1813–1821.
19. Waeber B., de la Sierra A., Ruilope L.M. Target organ damage: how to detect it and how to treat it? *J. Hypertens.* 2009; 27 (suppl. 3): S13–S18.
20. de Zeeuw D. Albuminuria: a target for treatment of type 2 diabetic nephropathy. *Semin. Nephrol.* 2007; 27: 172–181.
21. Kearney-Schwartz A., Rossignol P., Bracard S., Felblinger J., Fay R., Boivin J.M., Lecompte T., Lacolley P., Benetos A., Zannad F. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 2009; 40: 1229–1236.
22. Henskens L.H., van Oostenbrugge R.J., Kroon A.A., Hofman P.A., Lodder J., de Leeuw P.W. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2009; 27: 846–853.
23. Stewart R., Xue Q.L., Masaki K., Petrovitch H., Ross G.W., White L.R., Launer L.J. Change in blood pressure and incident dementia. A 32-Year Prospective Study. *Hypertension* 2009; 54: 233–240.
24. World Health Organization. Life in the 21st century: a vision for all: the World Health Report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1998.
25. De Ciuceis C., Porteri E., Rizzoni D., Rizzardi N., Paiardi S., Boari G.E.M., Miclini M., Zani F., Muiesan M.L., Donato F., Salvetti M., Castellano M., Tiberio G.A.M., Giulini S.M., Agabiti Rosei E. Structural alterations of subcutaneous small arteries may predict major cardiovascular events in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20: 846–852.
26. Mathiassen O.N., Buus N.H., Sihm I., Thybo N.K., Mørn B., Schroeder A.P., Thygesen K., Aalkjaer C., Lederballe O., Mulvany M.J., Christensen K.L. Small artery structure is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1021–1026.
27. Harazny J.M., Ritt M., Baleanu D., Ott C., Heckmann J., Schlaich M.P., Michelson G., Schmieder R.E. Increased wall:lumen ratio of retinal arterioles in male patients with a history of a cerebrovascular event. *Hypertension* 2007; 50: 623–829.
28. Shimbo D., Grahame-Clarke C., Miyake Y., Rodriguez C., Sciacca R., Di Tullio M., Boden-Albala B., Sacco R., Homma S. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a populationbased multiethnic cohort. *Atherosclerosis* 2007; 192: 197–203.
29. Yeboah J., Crouse J.R., Hsu F.-C., Burke G.L., Herrington D.M. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007; 115: 2390–2397.
30. Muiesan M.L., Salvetti M., Paini A., Monteduro C., Galbassini G., Poisa P., Porteri E., Agabiti-Rosei C., Paderno V., Belotti E., Rizzoni D., Castellano M., Agabiti-Rosei E. Prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2008; 26: 1612–1618.
31. Rizzoni D., Porteri E., De Ciuceis C., Boari G.E., Zani F., Miclini M., Paiardi S., Tiberio G.A., Giulini S.M., Muiesan M.L., Castellano M., Rosei E.A. Lack of prognostic role of endothelial dysfunction in subcutaneous small resistance ar-

- teries of hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2006; 24: 867–873.
32. Wang T.J., Gona P., Larson M.G., Tofler G.H., Levy D., Newton-Cheh C., Jacques P.F., Rifai N., Selhub J., Robins S.J., Benjamin E.J., D'Agostino R.B., Vasan R.S. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2631–2639.
33. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N., Savage D.D., Laragh J.H. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 345–352.
34. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1561–1566.
35. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A., Manolio T.A., Burke G.L., Wolfson S.K. 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.
36. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D., Pannier B., Vlachopoulos C., Wilkinson I., Struijker-Boudier H.A.J. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2588–2605.
37. Fowkes G.F., and the Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 197–200.
38. De Buyzere M., Clement D.L. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Progress Cardiovasc. Dis.* 2008; 50: 238–263.
39. Ruilope L.M., Salvetti A., Jamerson K., Hansson L., Warnold I., Wedel H., Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 218–225.
40. de Leeuw P.W., Ruilope L.M., Palmer C.R., Brown M.J., Castaigne A., Mancia G., Rosenthal T., Wagener G. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 2459–2464.
41. Jensen J.S., Feldt-Rasmussen B., Strandgaard S., Schroll M., Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898–903.
42. Cullerton B.F., Larson M.G., Wilson P.W., Evans J.C., Parfrey P.S., Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int.* 1999; 56: 2214–2219.
43. Hillege H.L., Fidler V., Diercks G.F., van Gilst W.H., de Zeeuw D., van Veldhuisen D.J., Gans R.O., Janssen W.M., Grobbee D.E., de Jong P.E., 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.
44. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P., Sans S., Mezzetti A., De Backer G., De Bacquer D., Ducimetière P., Jousilahti P., Keil U., Njølstad I., Oganov R.G., Thomsen T., Tunstall-Pedoe H., Tverdal A., Wedel H., Whincup P., Wilhelmsen L., Graham I.M.; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 987–1003.
45. Arnlöv J., Evans J.C., Meigs J.B., Wang T.J., Fox C.S., Levy D., Benjamin E.J., D'Agostino R.B., Vasan R.S. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969–975.
46. Devereux R.B., Wachtell K., Gerds E., Boman K., Nieminen M.S., Papademetriou V., Rokkedal J., Harris K., Aurup P., Dahlöf B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350–2356.
47. Ibsen H., Olsen M.H., Wachtell K., Borch-Johnsen K., Lindholm L.H., Mogensen C.E., Dahlöf B., Devereux R.B., de Faire U., Fyhrquist F., Julius S., Kjeldsen S.E., Lederballe-Pedersen O., Nieminen M.S., Omvik P., Oparil S., Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45: 198–202.
48. de Zeeuw D., Parving H.H., Henning R.H. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2100–2105.
49. Gerds E., Wachtell K., Omvik P., Otterstad J.E., Oikarinen L., Boman K., Dahlöf B., Devereux R.B. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007; 49: 311–316.
50. Gerds E., Cramariuc D., de Simone G., Wachtell K., Dahlöf B., Devereux R.B. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Eur. J. Echocardiogr.* 2008; 9: 809–815.
51. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S., Kjeldsen S.E., Julius S., Nieminen M.S., Snapinn S., Harris K.E., Aurup P., Edelman J.M., Wedel H., Lindholm L.H., Dahlöf B., LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292: 2343–2349.
52. Muiesan M.L., Salvetti M., Paini A., Monteduro C., Galbassini G., Bonzi B., Poisa P., Belotti E., Agabiti Rosei C., Rizzoni D., Castellano M., Agabiti Rosei E. Inappropriate left ventricular mass changes during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2007; 49: 1077–1083.
53. Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M., Dyal L., Schumacher H., Pogue J., Wang X., Maggioni A., Budaj A., Chaitiraphan S., Dickstein K., Keltai M., Metsärinne K., Oto A., Parkhomenko A., Piegas L.S., Svendsen T.L., Teo K.K., Yusuf S.; ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553.
54. Mancia G., Bombelli M., Corrao G., Facchetti R., Madotto F., Giannattasio C., Quarti-Trevano F., Grassi G., Zanchetti A., Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40–47.
55. Mancia G., Bombelli M., Facchetti R., Madotto F., Corrao G., Quarti-Trevano F., Giannattasio C., Grassi G., Sega R. Long-term risk of diabetes, hypertension and left ventricular hypertrophy associated with the metabolic syndrome in a general population. *J. Hypertens.* 2008; 26: 1602–1611.
56. Norton G.R., Maseko M., Libhaber E., Libhaber C.D., Majane O.H., Dessein P., Sareli P., Woodiwiss A.J. Is prehy-

- pertension an independent predictor of target organ changes in young-to-middle-aged persons of African descent? *J. Hypertens.* 2008; 26: 2279–2987.
57. Isles C.G., Walker L.M., Beevers G.D., Brown I., Cameron H.L., Clarke J., Hawthorne V., Hole D., Lever A.F., Robertson J.W. Mortality in patients of the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J. Hypertens.* 1986; 4: 141–156.
58. Lindholm L., Ejlertsson G., Scherstén B. High risk of cerebrocardiovascular morbidity in well treated male hypertensives. A retrospective study of 40–59-year-old hypertensives in a Swedish primary care district. *Acta Med. Scand.* 1984; 216: 251–259.
59. Thuürmer H.L., Lund-Larsen P.G., Tverdal A. Is blood pressure treatment as effective in a population setting as in controlled trials? Results from a prospective study. *J. Hypertens.* 1994; 12: 481–490.
60. Benetos A., Thomas F., Bean K.E., Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives versus subjects of the same age, in the general population. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1635–1640.
61. Almgren T., Persson B., Wilhelmsen L., Rosengren A., Andersson O.K. Stroke and coronary heart disease in treated hypertension: a prospective cohort study over three decades. *J. Intern. Med.* 2005; 257: 496–502.
62. Asayama K., Ohkubo T., Yoshida S., Suzuki K., Metoki H., Harada A., Murakami Y., Ohashi Y., Ueshima H., Imai Y., Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) group. Stroke risk and antihypertensive drug treatment in the general population: the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *J. Hypertens.* 2009; 27: 357–364.
63. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J. Hypertens.* 2009; 27: 1509–1520.
64. Ibsen H. Antihypertensive treatment and risk of cardiovascular complications: is the cure worse than the disease? *J. Hypertens.* 2009; 27: 221–223.
65. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 151–183.
66. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L. Jr, Jones D.W., Materson B.J., Oparil S., Wright J.T. Jr, Roccella E.J.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–1252.
67. Rosendorff C., Black H.R., Cannon C.P., Gerst B.J., Gore J., Izzo J.L. Jr, Kaplan N.M., O'Connor C.M., O'Gara P.T., Oparil S. American Heart Association Council for High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007; 115: 2761–2788.
68. Sanchez R.A., Ayala M., Baglivo H., Velazquez C., Burlando G., Kohlmann O., Jimenez J., Lopez-Jaramillo P., Brandao A., Valdes G., Alcocer L., Bendersky M., Ramirez A.J., Zanchetti A.; Latin America Expert Group. Latin American Guidelines on Hypertension. *J. Hypertens.* 2009; 27: 905–922.
69. Ogihara T., Kikuchi K., Matsuoka H., Fujita T., Higaki J., Horiuchi M., Imai Y., Imaizumi T., Ito S., Iwao H., Kario K., Kawano Y., Kim-Mitsuyama S., Kimura G., Matsubara H., Matsuura H., Naruse M., Saito I., Shimada K., Shimamoto K., Suzuki H., Takishita S., Tanahashi N., Tsuchihashi T., Uchiyama M., Ueda S., Ueshima H., Umemura S., Ishimitsu T., Rakugi H. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens. Res.* 2009; 32: 3–107.
70. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K., Boysen G., Burell G., Cifkova R., Dallongeville J., De Backer G., Ebrahim S., Gjelsvik B., Herrmann-Lingen C., Hoes A., Humphries S., Knäppl M., Perk J., Priori S.G., Pyörälä K., Reiner Z., Ruilope L., Sans-Menendez S., Op Reimer W.S., Weissberg P., Wood D., Yarnell J., Zamorano J.L. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2007; 14 (supl. 2): E1–E40.
71. Zanchetti A., Grassi G., Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J. Hypertens.* 2009; 27: 923–934.
72. Medical Research Council trial of treatment of mild hypertension: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1985; 291: 97–104.
73. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980; 1: 1261–1267.
74. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: 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.
75. Liu L., Zhang Y., Liu G., Li W., Zhang X., Zanchetti A.; FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2157–2172.
76. Amery A., Birkenhäger W., Brixko P., Bulpitt C., Clement D., Deruyttere M., De Schaeppdryver A., Dollery C., Fagard R., Forette F. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1: 1349–1354.
77. Coope J., Warrender T.S. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ (Clin. Res. Ed.)* 1986; 293: 1145–1151.
78. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
79. Dahlöf B., Lindholm L.H., Hansson L., Scherstén B., Ekblom T., Wester P.O. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–1285.
80. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405–412.
81. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., Celis H., Arabidze G.G., Birkenhäger W.H., Bulpitt C.J., de Leeuw P.W., Dollery C.T., Fletcher A.E., Forette F., Leonetti G., Nachev C., O'Brien E.T., Rosenfeld J., Rodicio J.L., Tuomilehto J., Zanchetti A;

- for The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757–764.
82. Liu L., Wang J.G., Gong L., Liu G., Staessen J.A., for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1823–1829.
83. Lithell H., Hansson L., Skoog I., Elmfeldt D., Hofman A., Olofsson B., Trenkwalder P., Zanchetti A.; SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J. Hypertens.* 2003; 21: 875–886.
84. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., Staessen J.A., Liu L., Dumitrascu D., Stoyanovsky V., Antikainen R.L., Nikitin Y., Anderson C., Belhani A., Forette F., Rajkumar C., Thijs L., Banya W., Bulpitt C.J.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887–1898.
85. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens. Res.* 2008; 31: 2115–2127.
86. Schrier R.W., Estacio R.O., Esler A., Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* 2002; 61: 1086–1097.
87. 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 MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
88. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
89. 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.
90. Arima H., Chalmers J., Woodward M., Anderson C., Rodgers A., Davis S., MacMahon S., Neal B.; for the PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J. Hypertens.* 2006; 24: 1201–1208.
91. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L., Cotton D., Ounpuu S., Lawton W.A., Palesch Y., Martin R.H., Albers G.W., Bath P., Bornstein N., Chan B.P., Chen S.T., Cunha L., Dahlöf B., De Keyser J., Donnan G.A., Estol C., Gorelick P., Gu V., Hermansson K., Hilbrich L., Kaste M., Lu C., Machnig T., Pais P., Roberts R., Skvortsova V., Teal P., Toni D., Vander Maelen C., Voigt T., Weber M., Yoon B.W.; PROGRESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1225–1237.
92. Zanchetti A., Mancia G., Black H.R., Oparil S., Waeber B., Schmieder R.E., Bakris G.L., Messerli F.H., Kjeldsen S.E., Ruilope L.M. Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension. *J. Hypertens.* 2009; 27: 673–679.
93. 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.* 2002; 342: 145–153.
94. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
95. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P., Thompson P.D., Ghali M., Garza D., Berman L., Shi H., Buebendorf E., Topol E.J.; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study — a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–2225.
96. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A., van Dalen F.J., Wagener G., Danchin N., Just H., Fox K.A., Pocock S.J., Clayton T.C., Motro M., Parker J.D., Bourassa M.G., Dart A.M., Hildebrandt P., Hjalmarsen A., Kragten J.A., Molhoek G.P., Otterstad J.E., Seabra-Gomes R., Soler-Soler J., Weber S.A.; Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849–857.
97. The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl. J. Med.* 2004; 351: 2058–2068.
98. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am. J. Med.* 1980; 69: 725–732.
99. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., Dahlöf B., Elmfeldt D., Julius S., Ménard J., Rahn K.H., Wedel H., Westerling S. Effects of intensive bloodpressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
100. Curb J.D., Pressel S.L., Cutler J.A., Savage P.J., Applegate W.B., Black H., Camel G., Davis B.R., Frost P.H., Gonzalez N., Guthrie G., Oberman A., Rutan G.H., Stamler J. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1886–1892.
101. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
102. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhäger W.H., Thijs L., Antikainen R., Bulpitt C.J., Fletcher A.E., Forette F., Goldhaber A., Palatini P., Sarti C., Fagard R. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 677–684.
103. Estacio R.O., Jeffers B.W., Gifford N., Schrier R.W. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (supl. 2): B54–B64.
104. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., Berl T., Pohl M.A., Lewis J.B., Ritz E., Atkins R.C., Rohde R., Raz I.; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 851–860.

105. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., Keane W.F., Mitch W.E., Parving H.H., Remuzzi G., Snapinn S.M., Zhang Z., Shahinfar S.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861–869.
106. Berthet K., Neal B.C., Chalmers J.P., MacMahon S.W., Bousser M.G., Colman S.A., Woodward M.; Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study Collaborative Group. Reductions in the risks of recurrent stroke in patients with and without diabetes: the PROGRESS Trial. *Blood Press* 2004; 13: 7–13.
107. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D., Hunninghake D.B., Mancini G.B., Miller M.E., Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102: 1503–1510.
108. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–1183.
109. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E., Brunner H.R., Ekman S., Hansson L., Hua T., Laragh J.H., McInnes G.T., Mitchell L., Plat F., Schork M.A., Smith B., Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049–2051.
110. Mancia G., Messerli F.H., Weber M.A., Kjeldsen S.E., Holzhauser B., Hua T.A., Zappe D.H., Julius S. Association between the proportion of time under blood pressure (BP) control and cardiovascular (CV) morbidity and mortality in the VALUE trial. *J. Hypertens.* 2009; 27 (supl. 4): S327.
111. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M., Marks R.G., Kowey P., Messerli F.H., Mancia G., Cangiano J.L., Garcia-Barreto D., Keltai M., Erdine S., Bristol H.A., Kolb H.R., Bakris G.L., Cohen J.D., Parmley W.W.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.
112. Mancia G., Messerli F., Bakris G., Zhou Q., Champion A., Pepine C.J. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2007; 50: 299–305.
113. Messerli F.H., Mancia G., Conti C.R., Hewkin A.C., Kupfer S., Champion A., Kolloch R., Benetos A., Pepine C.J. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 884–893.
114. Bakris G.L., Gaxiola E., Messerli F.H., Mancia G., Erdine S., Cooper-DeHoff R., Pepine C.J.; INVEST Investigators. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004; 44: 637–642.
115. Sleight P., Redon J., Verdecchia P., Mancia G., Gao P., Fagard R., Schumacher H., Weber M., Böhm M., Williams B., Pogue J., Koon T., Yusuf S.; ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J. Hypertens.* 2009; 27: 1360–1369.
116. Redon J., Sleight P., Mancia G., Gao O., Verdecchia P., Fagard R., Schumacher H., Weber M., Boehm M., Williams B., Pogue J., Lewington S., Koon T., Yusuf S. Safety and efficacy of aggressive blood pressure lowering among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET trial. *J. Hypertens.* 2009; 27 (supl. 4): S16.
117. Berl T., Hunsicker L.G., Lewis J.B., Pfeffer M.A., Porush J.G., Rouleau J.L., Drury P.L., Esmatjes E., Hricik D., Pohl M., Raz I., Vanhille P., Wiegmann T.B., Wolfe B.M., Locatelli F., Goldhaber S.Z., Lewis E.J.; Collaborative Study Group. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 2170–2179.
118. Pohl M.A., Blumenthal S., Cordonnier D.J., De Alvaro F., Deferrari G., Eisner G., Esmatjes E., Gilbert R.E., Hunsicker L.G., de Faria J.B., Mangili R., Moore J. Jr, Reisin E., Ritz E., Schernthaner G., Spitalewitz S., Tindall H., Rodby R.A., Lewis E.J. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: clinical implications and limitations. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3027–3037.
119. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S., Kjeldsen S.E., Julius S., Nieminen M.S., Snapinn S., Harris K.E., Aurup P., Edelman J.M., Dahlöf B. Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension Study Investigations. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003; 108: 684–690.
120. Verdecchia P., Staessen J.A., Angeli F., de Simone G., Achilli A., Ganau A., Mureddu G., Pede S., Maggioni A.P., Lucci D., Reboldi G.; Cardio-Sis investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in nondiabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 374: 525–533.
121. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann. Int. Med.* 2001; 134: 370–379.
122. Parving H.H., Hommel E., Jensen B.R., Hansen H.P. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int.* 2001; 60: 228–234.
123. de Galan B.E., Perkovic V., Ninomiya T., Pillai A., Patel A., Cass A., Neal B., Poulter N., Harrap S., Mogensen C.E., Cooper M., Marre M., Williams B., Hamet P., Mancia G., Woodward M., Glasziou P., Grobbee D.E., MacMahon S., Chalmers J.; ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 883–892.
124. Bangalore S., Messerli F.H., Wun C., Zuckerman A.L., DeMicco D., Kostis J.B., LaRosa J.C.; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: A217.
125. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R., 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.

126. Polese A., De Cesare N., Montorsi P., Fabbicchi F., Guazzi M., Loaldi A., Guazzi M.D. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation* 1991; 83: 845–853.

127. Boutitie F., Gueyffier F., Pocock S., Fagard R., Boissel J.P. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 438–448.

128. Buse J.B., Bigger J.T., Byington R.P., Cooper L.S., Cushman W.C., Friedewald W.T., Genuth S., Gerstein H.C., Ginsberg H.N., Goff D.C. Jr, Grimm R.H. Jr, Margolis K.L., Probstfield J.L., Simons-Morton D.G., Sullivan M.D. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99 (12A): 21i–33i.

129. Julius S., Nesbitt S.D., Egan B.M., Weber M.A., Michelson E.L., Kaciroti N., Black H.R., Grimm R.H. Jr, Messerli F.H., Oparil S., Schork M.A.; Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1685–1697.

130. Luüders S., Schrader J., Berger J., Unger T., Zidek W., Böhm M., Middeke M., Motz W., Luübecke C., Gansz A., Brokamp L., Schmieder R.E., Trenkwalder P., Haller H., Dominiani P. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J. Hypertens.* 2008; 26: 1487–1496.

131. Laurent S., Briet M., Boutouyrie P. Large/small artery cross talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 388–392.

132. Staessen J.A., Thijs L., Fagard R., Celis H., Birkenhäger W.H., Bulpitt C.J., de Leeuw P.W., Fletcher A.E., Forette F., Leonetti G., McCormack P., Nachev C., O'Brien E., Rodicio J.L., Rosenfeld J., Sarti C., Tuomilehto J., Webster J., Yodfat Y., Zanchetti A.; Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J. Hypertens.* 2004; 22: 847–857.

133. Kostis J.B., Wilson A.C., Freudenberger R.S., Cosgrove N.M., Pressel S.L., Davis B.R., SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 29–35.

134. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pederson O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 580–591.

135. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-years followup of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1577–1589.

136. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.

137. Jick H., Slone D., Shapiro S., Heinonen O.P., Hartz S.C., Miettinen O.S., Vessey M.P., Lawson D.H., Miller R.R.; Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Reserpine and breast cancer. *Lancet* 1974; II: 669–677.

138. Psaty B.M., Heckbert S.R., Koepsell T.D., Siscovick D.S., Raghunathan T.E., Weiss N.S., Rosendaal F.R., Lemaitre R.N.,

Smith N.L., Wahl P.W., Wagner E.H., Furberg C.D. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620–625.

139. Pahor M., Guralnik J.M., Corti M.C., Foley D.J., Carbonin P. Long-term survival and uses of antihypertensive medications in older persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1995; 49: 1191–1197.

140. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–1553.

141. Hypertension: management in adults in primary care NICE/BHS; 2006. www.nice.org.uk/CG034.

142. Opie L.H. Beta-blockade should not be among several choices for initial therapy of hypertension. *J Hypertens* 2008; 26: 161–163.

143. Messerli F.H., Bangalore S., Julius S. Risk/benefit assessment of betablockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008; 117: 2706–2715.

144. Mancia G. Prevention of risk factors: beta-blockade and hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2009; 11: A3–A8.

145. Bangalore S., Sawhney S., Messerli F.H. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1482–1489.

146. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 3012–3019.

147. Houghton T., Freemantle N., Cleland J.G. Are beta-blockers effective in patients who develop heart failure soon after myocardial infarction? A meta-regression analysis of randomised trials. *Eur. J. Heart Fail.* 2000; 2: 333–340.

148. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: 1665–1683.

149. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Neil H.A., Matthews D.R. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1565–1576.

150. Blackburn D.F., Lamb D.A., Eurich D.T., Johnson J.A., Wilson T.W., Dobson R.T., Blackburn J.L. Atenolol as initial antihypertensive therapy: an observational study comparing first-line agents. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1499–1505.

151. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–1535.

152. Mancia G., Zanchetti A. Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines: specific indications rather than ranking for general usage. *J. Hypertens.* 2008; 26: 164–168.

153. Wald D.S., Law M., Morris K., Bestwick J.P., Wald N.J. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am. J. Med.* 2009; 122: 290–300.

154. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M., Cruickshank K., Stanton A., Collier D., Hughes A.D., Thurston H., O'Rourke M.; CAFE Investigators; Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.

155. Dart A.M., Cameron J.D., Gatzka C.D., Willson K., Liang Y.L., Berry K.L., Wing L.M., Reid C.M., Ryan P., Beilin L.J., Jennings G.L., Johnston C.I., McNeil J.J., Macdonald G.J., Morgan T.O., West M.J., Kingwell B.A. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressures in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. *Hypertension* 2007; 49: 1242–1247.
156. Mitchell G.F., Conlin P.R., Dunlap M.E., Lacourcière Y., Arnold J.M., Ogilvie R.I., Neutel J., Izzo J.L. Jr, Pfeffer M.A. Aortic diameter, wall stiffness, and wave reflection in systolic hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 105–111.
157. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–207.
158. Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J. Hypertens.* 2006; 24: 3–10.
159. Bangalore S., Parkar S., Grossman E., Messerli F.H. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 1254–1262.
160. Zanchetti A., Hennig M., Baurecht H., Tang R., Cuspidi C., Carugo S., Mancia G. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J. Hypertens.* 2007; 25: 2463–2470.
161. Cutler J.A., Davis B.R. Thiazide-type diuretics and beta-adrenergic blockers as first-line drug treatments for hypertension. *Circulation* 2008; 117: 2691–2704.
162. Barr E.L., Zimmet P.Z., Welborn T.A., Jolley D., Magliano D.J., Dunstan D.W., Cameron A.J., Dwyer T., Taylor H.R., Tonkin A.M., Wong T.Y., McNeil J., Shaw J.E. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007; 116: 151–157.
163. Mozaffarian D., Marfisi R., Levantesi G., Sillelta M.G., Tavazzi L., Tognoni G., Valagussa F., Marchioli R. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet* 2007; 370: 667–675.
164. Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1130–1134.
165. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P., Messerli F.H., Schmieder R.E. A metaanalysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am. J. Med.* 2003; 115: 41–46.
166. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M., Neiss A., Mancia G., Dal Palu C., Hansson L., Magnani B., Rahn K.H., Reid J.L., Rodicio J., Safar M., Eckes L., Rizzini P.; European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) — a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–2427.
167. Schiffrin E.L., Deng L.Y. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25 (4 Pt 2): 699–703.
168. Schiffrin E.L., Pu Q., Park J.B. Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 105–110.
169. Smith R.D., Yokoyama H., Averill D.B., Schiffrin E.L., Ferrario C.M. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2008; 2: 165–172.
170. Boutouyrie P., Bussy C., Hayoz D., Hengstler J., Dartois N., Laloux B., Brunner H., Laurent S. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000; 101: 2601–2606.
171. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press* 2004; 13 (suppl. 1): 18–33.
172. Dhakam Z., Yasmin, McEniery C.M., Burton T., Brown M.J., Wilkinson I.B. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J. Hypertens.* 2008; 26: 351–356.
173. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., McGill J.B., Messerli F.H., Phillips R.A., Raskin P., Wright J.T. Jr, Oakes R., Lukas M.A., Anderson K.M., Bell D.S.; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–2236.
174. Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H., Kardesoglu E., Kilic S., Turhan H., Yilmaz M.I., Ozcan O., Yaman H., Isik E., Fici F. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2006; 24: 591–596.
175. Kaiser T., Heise T., Nosek L., Eckers U., Sawicki P.T. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J. Hypertens.* 2006; 24: 1397–1403.
176. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., McMurray J.J., Ponikowski P., Poole-Wilson P.A., Strömberg A., van Veldhuisen D.J., Atar D., Hoes A.W., Keren A., Mebazaa A., Nieminen M., Puri S.G., Swedberg K., Vahanian A., Camm J., De Caterina R., Dean V., Dickstein K., Filippatos G., Funck-Brentano C., Hellemans I., Kristensen S.D., McGregor K., Sechtem U., Silber S., Tendera M., Widimsky P., Zamorano J.L. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10: 933–989.
177. Torp-Pedersen C., Metra M., Charlesworth A., Spark P., Lukas M.A., Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G., Di Lenarda A., Remme W.J., Scherhag A.; COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007; 93: 968–973.
178. Agabiti Rosei E., Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007; 67: 1097–1107.
179. Galderisi M., D'Enrico A., Sidiropulos M., Innelli P., deDivitiis O., de Simone G. Nebivolol induces parallel improvement of left ventricular filling pressure and coronary flow reserve in uncomplicated arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2106–2113.
180. Simon A., Gariépy 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.

181. Zanchetti A, Crepaldi G., Bond M.G., Gallus G., Veglia F., Mancia G., Ventura A., Baggio G., Sampieri L., Rubba P., Sperti G., Magni A.; on behalf of PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS: a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35: 2807–2812.
182. Corrao G., Zambon A., Parodi A., Poluzzi E., Baldi I., Merlino L., Cesana G., Mancia G. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J. Hypertens.* 2008; 26: 819–824.
183. Burke T.A., Sturkenboom M.C., Lu S.E., Wentworth C.E., Lin Y., Rhoads G.G. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J. Hypertens.* 2006; 24: 1193–1200.
184. Wright G.M., Musini V.M. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Library* 2009; CD001841: e1–e59.
185. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., Dahlöf B., Pitt B., Shi V., Hester A., Gupte J., Gatlin M., Velazquez E.J.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417–2428.
186. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1410–1419.
187. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F., Gattobigio R., Benivoglio M., Thijs L., Staessen J.A., Porcellati C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46: 386–392.
188. Boutitie F., Oprisiu R., Achard J.M., Mazouz H., Wang J., Messerli F.H., Gueyffier F., Fournier A. Does a change in angiotensin II formation caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? A meta-analysis of trials according to treatment with potentially different effects on angiotensin II. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1543–1553.
189. Verma S., Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004; 329: 1248–1249.
190. Strauss M.H., Hall A.S. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006; 114: 838–854.
191. ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., Pogue J., Dyal L., Copland I., Schumacher H., Dagenais G., Sleight P., Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547–1559.
192. Reboldi G., Angeli F., Cavallini C., Gentile G., Mancia G., Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2008; 26: 1282–1289.
193. Volpe M., Tocci G., Sciarretta S., Verdecchia P., Trimarco B., Mancia G. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: an updated analysis of randomized clinical trials. *J. Hypertens.* 2009; 27: 941–946.
194. Schupp M., Janke J., Clasen R., Unger T., Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor- γ activity. *Circulation* 2004; 109: 2054–2057.
195. 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.
196. Costanzo P., Perrone-Filardi P., Petretta M., Marciano C., Vassallo E., Gargiulo P., Paolillo S., Petretta A., Chiariello M. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J. Hypertens.* 2009; 27: 1136–1151.
197. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., Wedel H., Beevers D.G., Caulfield M., Collins R., Kjeldsen S.E., Kristinsson A., McInnes G.T., Mehlsen J., Nieminen M., O'Brien E., Ostergren J.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
198. Lubsen J., Wagener G., Kirwan B.A., de Brouwer S., Poole-Wilson P.A.; ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J. Hypertens.* 2005; 23: 641–648.
199. Fagard R.H. Benefits and safety of long-acting calcium antagonists in coronary artery disease: the ACTION Trial. *J. Hypertens.* 2005; 23: 489–491.
200. Sutton G.C., Erik Otterstad J., Kirwan B.A., Vokó Z., de Brouwer S., Lubsen J., Poole-Wilson P.A.; ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. The development of heart failure in patients with stable angina pectoris. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 234–242.
201. Stanton A. Therapeutic potential of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorders. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2003; 3: 389–394.
202. Azizi M., Webb R., Nussberger J., Hollenberg N.K. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J. Hypertens.* 2006; 24: 243–256.
203. O'Brien E., Barton J., Nussberger J., Mulcahy D., Jensen C., Dicker P., Stanton A. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007; 49: 276–284.
204. Villamil A., Chrysant S.G., Calhoun D., Schober B., Hsu H., Matrisciano-Dimichino L., Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J. Hypertens.* 2007; 25: 217–226.
205. Littlejohn T.W. 3rd, Trenkwalder P., Hollanders G., Zhao Y., Liao W. Longterm safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 951–959.
206. Parving H.H., Persson F., Lewis J.B., Lewis E.J., Hollenberg N.K.; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2433–2446.

207. Solomon S.D., Appelbaum E., Manning W.J., Verma A., Berglund T., Lukashovich V., Cherif Papst C., Smith B.A., Dahlöf B.; Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009; 119: 530–537.
208. Seed A., Gardner R., McMurray J., Hillier C., Murdoch D., MacFadyen R., Bobillier A., Mann J., McDonagh T. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 9: 1120–1127.
209. Gardner R.S., Ozal F., Murday A.J., Robb S.D., McDonagh T.A. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1735–1743.
210. Weber M.A., Black H., Bakris G., Krum H., Linas S., Weiss R., Linseman J.V., Wiens B.L., Warren M.S., Lindholm L.H. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1423–1431.
211. Sarafidis P.A., Bakris G.L. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1749–1757.
212. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *JAMA* 1977; 237: 255–261.
213. Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech. Rep. Ser.* 1978; 628: 7–56.
214. Amar J., Vaur L., Perret M., Bailleur C., Etienne S., Chamontin B.; PRATIK study investigators. Hypertension in high-risk patients: beware of the underuse of effective combination therapy (results of the PRATIK study). *J. Hypertens.* 2002; 20: 779–784.
215. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223.
216. Nicotra F., Wettermark B., Sturkenboom M.C., Parodi A., Bellocco R., Eckbom A., Merlino L., Leimmanis A., Mancía G., Forede M., Corrao G. Management of antihypertensive drugs in three European countries. *J. Hypertens.* 2009; 27: 1917–1922.
217. Ambrosioni E., Leonetti G., Pessina A.C., Rappelli A., Trimarco B., Zanchetti A. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J. Hypertens.* 2000; 18: 1691–1699.
218. Bakris G., Molitch M., Hewkin A., Kipnes M., Sarafidis P., Fakouhi K., Bacher P., Sowers J., STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592–2597.
219. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Beavers G., de Faire U., Dahlöf B., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristiansson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L.H., Nieminen M.S., Omvik P., Oparil S., Wedel H.; LIFE Study Group. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
220. Lithell H., Hansson L., Skoog I., Elmfeldt D., Hofman A., Olofsson B., Trenkwalder P., Zanchetti A. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): Outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1605–1612.
221. Kaneshiro Y., Ichihara A., Sakoda M., Kurauchi-Mito A., Kinouchi K., Itoh H. Add-on benefits of amlodipine and thiazide in nondiabetic chronic kidney disease stage 1/2 patients treated with valsartan. *Kidney Blood Press Res.* 2009; 32: 51–58.
222. Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T., Sakoda M. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.* 2006; 20: 787–794.
223. Sanford M., Keam S.J. Olmesartan medoxomil/amlodipine. *Drugs* 2009; 69: 717–729.
224. Flack J.M., Hilkert R. Single-pill combination of amlodipine and valsartan in the management of hypertension. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; 10: 1979–1994.
225. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., Brunner H.R., Ekman S., Hansson L., Hua T., Laragh J., McInnes G.T., Mitchell L., Plat F., Schork A., Smith B., Zanchetti A. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
226. Ferrari P., Marti H.P., Pfister M., Frey F.J. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J. Hypertens.* 2002; 20: 125–130.
227. Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J.F. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148: 30–48.
228. Eijkelkamp W.B., Zhang Z., Remuzzi G., Parving H.H., Cooper M.E., Keane W.F., Shahinfar S., Gleim G.W., Weir M.R., Brenner B.M., de Zeeuw D. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 1540–1546.
229. 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 nondiabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124.
230. Vogt L., Laverman G.D., de Zeeuw D., Navis G. The COOPERATE trial. *Lancet* 2003; 361: 1055–1056.
231. Kunz R., Wolbers M., Glass T., Mann J.F. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet* 2008; 371: 1575–1576.
232. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J., Rouleau J.L., Kober L., Maggioni A.P., Solomon S.D., Swedberg K., Van de Werf F., White H., Leimberger J.D., Henis M., Edwards S., Zelenkofske S., Sellers M.A., Califf R.M., Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1893–1896.
233. Cohn J.N., Tognoni G., Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1667–1675.
234. McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K., Granger C.B., Held P., Michelson E.L., Olofsson B., Yusuf S., Pfeffer M.A. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin converting

- enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–771.
235. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2007; 120: 713–719.
236. Gueyffier F., Bulpitt C., Boissel J.P., Schron E., Ekblom T., Fagard R., Casiglia E., Kerlikowske K., Coope J. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet* 1999; 353: 793–796.
237. Bulpitt C.J., Beckett N.S., Cooke J., Dumitrascu D.L., Gil-Extremera B., Nachev C., Nunes M., Peters R., Staessen J.A., Thijs L. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J. Hypertens.* 2003; 21: 2409–2417.
238. Brown C.M., Hecht M.J., Weih A., Neundörfer B., Hilz M.J. Effects of age on the cardiac and vascular limbs of the arterial baroreflex. *Eur. J. Clin. Invest* 2003; 33: 10–16.
239. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121–1123.
240. Mancia G., Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1461–1464.
241. Atkins R.C., Briganti E.M., Lewis J.B., Hunsicker L.G., Braden G., Champion de Crespigny P.J., DeFerrari G., Drury P., Locatelli F., Wiegmann T.B., Lewis E.J. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45: 281–287.
242. Viberti G., Wheeldon N.M., MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672–678.
243. Estacio R.O., Coll J.R., Tran Z.V., Schrier R.W. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 1241–1248.
244. Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A., Yudkin J.S., Matthews D.R., Cull C.A., Wright A.D., Turner R.C., Holman R.R. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–419.
245. Watkins P.J., Edmonds M.E. Diabetic autonomic failure. W: Mathias C.J., Bannister R. (red.). *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system.* Oxford: University Press; 1999: 378–386.
246. Matthews D.R., Stratton I.M., Aldington S.J., Holman R.R., Kohner E.M. UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch. Ophthalmol.* 2004; 122: 1631–1640.
247. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Davis M.D., DeMets D.L. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX: Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch. Ophthalmol.* 1989; 107: 237–243.
248. Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parving H.H., Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 383–393.
249. Beulens J.W., Patel A., Vingerling J.R., Cruickshank J.K., Hughes A.D., Stanton A., Lu J., McG Thom S.A., Grobbee D.E., Stolk R.P., on behalf of the AdRem* project team and ADVANCE management committee. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52: 2027–2036.
250. Chaturvedi N., Porta M., Klein R., Orchard T., Fuller J., Parving H.H., Bilous R., Sjølie A.K.; DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008; 372: 1394–1402.
251. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
252. Mann J.F., Schmieder R.E., Dyal L., McQueen M.J., Schumacher H., Pogue J., Wang X., Probstfield J.L., Avazum A., Cardona-Munoz E., Dagenais G.R., Diaz R., Fodor G., Maillon J.M., Rydén L., Yu C.M., Teo K.K., Yusuf S.; TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) Investigators. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 1–10.
253. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43 (5 suppl. 1): S1–S290.
254. Heerspink H.J., Ninomiya T., Zoungas S., de Zeeuw D., Grobbee D.E., Jardine M.J., Gallagher M., Roberts M.A., Cass A., Neal B., Perkovic V. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1009–1015.
255. PATS Collaborating Group. Poststroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin. Med. J. (Engl.)* 1995; 108: 710–717.
256. Schrader J., Lüders S., Kulschewski A., Berger J., Zidek W., Treib J., Einhäupl K., Diener H.C., Dominiak P. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699–1703.
257. Potter J.F., Robinson T.G., Ford G.A., Mistri A., James M., Chernova J., Jagger C. Controlling hypertension and hypotension immediately poststroke (CHHIPS): a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 48–56.
258. Peters R., Beckett N., Forette F., Tuomilehto J., Clarke R., Ritchie C., Waldman A., Walton I., Poulter R., Ma S., Comsa M., Burch L., Fletcher A., Bulpitt C. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 683–689.
259. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J., Komajda M., McKelvie R., Zile M.R., Anderson S., Donovan M., Iverson E., Staiger C., Ptaszynska A.; IPRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2456–2467.
260. Vermees E., Tardif J.C., Bourassa M.G., Racine N., Levesque S., White M., Guerra P.G., Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ven-

- tricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 17: 2926–2931.
261. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A., Cohen-Solal A., Granger C.B., Maggioni A.P., Michelson E.L., McMurray J.J., Olsson L., Rouleau J.L., Young J.B., Olofsson B., Puu M., Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am. Heart J.* 2006; 152: 86–92.
262. Wachtell K., Lehto M., Gerds E., Olsen M.H., Horne-stam B., Dahlöf B.H., Julius S., Kjeldsen S.E., Lindholm L.H., Nieminen M.S., Devereux R.B. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 712–719.
263. Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S., McInnes G.T., Zanchetti A., Hua T.A.; VALUE Trial Group. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J. Hypertens.* 2008; 26: 403–411.
264. Okin P.M., Wachtell K., Devereux R.B., Harris K.E., Jern S., Kjeldsen S.E., Julius S., Lindholm L.H., Nieminen M.S., Edelman J.M., Hille D.A., Dahlöf B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006; 296: 1242–1248.
265. Madrid A.H., Bueno M.G., Rebollo J.M., Marín I, Pena G., Bernal E., Rodriguez A., Cano L., Cano J.M., Cabeza P., Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331–336.
266. Fogari R., Mugellini A., Destro M., Corradi L., Zoppi A., Fogari E., Rinaldi A. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006; 47: 46–50.
267. Ueng K.C., Tsai T.P., Yu W.C., Tsai C.F., Lin M.C., Chan K.C., Chen C.Y., Wu D.J., Lin CS, Chen SA. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 2090–2098.
268. Tveit A., Grundvold I., Olufsen M., Seljeflot I., Abdelnoor M., Arnesen H., Smith P. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2007; 120: 85–91.
269. GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1606–1617.
270. Nasr I.A., Bouzamondo A., Hulot J.S., Dubourg O., Le Heuzey J.Y., Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 457–462.
271. Turnbull F., Woodward M., Neal B., Barzi F., Ninomiya T., Chalmers J., Perkovic V., Li N., MacMahon S.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2669–2680.
272. Scranton R.E., Lawler E., Botteman M., Chittamooru S., Gagnon D., Lew R., Harnett J., Gaziano J.M. Effect of treating erectile dysfunction on management of systolic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 552–553.
273. Manolis A., Doumas M. Sexual dysfunction: the 'prima ballerina' of hypertension-related quality-of-life complications. *J. Hypertens.* 2008; 26: 2074–2084.
274. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R., Wedel H., Beevers G., Caulfield M., Collins R., Kjeldsen S.E., Kristinsson A., McInnes G.T., Mehlsen J., Nieminen M., O'Brien E., Ostergren J.; the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
275. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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.
276. Sever P., Dahlöf B., Poulter N., Wedel H., Beevers G., Caulfield M., Collins R., Kjeldsen S., Kristinsson A., McInnes G., Mehlsen J., Nieminen M., O'Brien E., Ostergren J., ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2982–2988.
277. Sever P.S., Poulter N.R., Dahlöf B., Wedel H.; on behalf of the ASCOT Investigators. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *J. Hypertens.* 2009; 27: 947–954.
278. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., Genest J., Gotto A.M. Jr, Kastelein J.J., Koenig W., Libby P., Lorenzatti A.J., MacFadyen J.G., Nordestgaard B.G., Shepherd J., Willerson J.T., Glynn R.J.; for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–2207.
279. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.
280. Zanchetti A., Hansson L., Dahlöf B., Julius S., Ménard 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.
281. Zanchetti A. Aspirin and antiplatelet drugs in the prevention of cardiovascular complications in diabetes. In Mogensen CE, editor. *Pharmacotherapy of diabetes: new developments.* New York: Springer; 2007; 19: 211–218.
282. Ogawa H., Nakayama M., Morimoto T., Uemura S., Kanauchi M., Doi N., Jinnouchi H., Sugiyama S., Saito Y. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2134–2141.
283. Jardine M.J., Ninomiya T., Cass A., Turnbull F., Gallagher M.P., Zoungas S., Lambers Heerspink A., Zanchetti A., Chalmers J., Perkovic V. Aspirin benefit increases with declining renal function among people with hypertension. *J. Hypertens.* 2009; 27 (supl. 4): S178 (abstract).
284. Saudek C.D., Derr R.L., Kalyani R.R. Assessing glycaemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA* 2006; 295: 1688–1697.
285. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M., Marre M., Cooper M., Glasziou P., Grobbee D., Hamet P., Harrap S., Heller S., Liu L., Mancia G., Mogensen C.E., Pan C., Poul-

- ter N., Rodgers A., Williams B., Bompont S., de Galan B.E., Joshi R., Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560–2572.
286. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. Jr, Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., Ismail-Beigi F., Grimm R.H. Jr, Probstfield J.L., Simons-Morton D.G., Friedewald W.T. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2545–2559.
287. Zoungas S., de Galan B.E., Ninomiya T., Grobbee D., Hamet P., Heller S., Macmahon S., Marre M., Neal B., Patel A., Woodward M., Chalmers J.; on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. The combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes; new results from ADVANCE. *Diabetes Care* 2009. [Epub ahead of print].
288. 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.
289. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P.D., Zieve F.J., Marks J., Davis S.N., Hayward R., Warren S.R., Goldman S., McCarren M., Vitek M.E., Henderson W.G., Huang G.D. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 129–139.
290. Ray K.K., Seshasai S.R., Wijesuriya S., Sivakumaran R., Nethercott S., Preiss D., Erqou S., Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765–1772.
291. Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1341–1351.
292. Yusuf S. Two decades of progress in preventing cardiovascular disease. *Lancet* 2002; 360: 2–3.
293. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.