

Zalecenia ESH/ESC dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego — 2007 rok

2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension

1. Wprowadzenie oraz cele

Przez kilka lat Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) oraz Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*), zamiast wydawać własne zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia tętniczego, zdecydowały się na akceptację zaleceń opracowanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ISH, *International Society of Hypertension*) [1, 2] z pewnymi poprawkami odzwierciedlającymi sytuację w Europie. W 2003 roku podjęto jednak decyzję o publikacji odrębnych zaleceń ESH/ESC [3], ponieważ wytyczne WHO/ISH dotyczą krajów o różnorodnym poziomie opieki zdrowotnej oraz możliwościach ekonomicznych i mogą nie do końca odpowiadać krajom europejskim. Systemy opieki zdrowotnej w Europie często pozwalają na wykonanie bardziej szczegółowych procedur diagnostycznych w zakresie oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i uszkodzeń narządowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a także oferują większy wybór w zakresie leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Zalecenia ESH/ESC z 2003 roku [3] zostały pozytywnie odebrane w środowisku lekarzy i w ciągu ostatnich 2 lat były najczęściej cytowaną publikacją w literaturze medycznej [4]. Uznano jednak, że ze względu na pojawienie się istotnych dodatkowych dowodów dotyczących ważnych zagadnień diagnostycznych i leczniczych na temat nadciśnienia tętniczego wskazane jest uaktualnienie poprzednich zaleceń.

Podczas przygotowywania nowych zaleceń Komitet, ustanowiony przez ESH i ESC, postanowił kierować się tymi samymi zasadami, które obowiązywały w czasie opracowywania zaleceń z 2003 roku, a mianowicie: 1) zaproponować najlepsze możliwe

i najbardziej wyważone zalecenia wszystkim lekarzom zaangażowanym w leczenie nadciśnienia tętniczego; 2) cel ten osiągnąć, dokonując obszernego i krytycznego przeglądu danych i przedstawiając odpowiednie zalecenia w formie ramek, a także, podobnie jak w 2003 roku [5], publikując zwarty zbiór praktycznych zaleceń wkrótce po wydaniu ich pełnej wersji; 3) w pierwszej kolejności analizować dane pochodzące z dużych, randomizowanych badań klinicznych, a w wybranych przypadkach — z badań obserwacyjnych i innych źródeł spełniających wysokie standardy naukowe; 4) podkreślić, że zalecenia odnoszą się do jednostek chorobowych jedynie w sposób ogólny i z tego powodu ich rola musi być przede wszystkim edukacyjna; nie mogą formułować nakazów dotyczących leczenia poszczególnych pacjentów, którzy często bardzo się różnią pod względem osobowościowym, medycznym i kulturowym, co może wymagać postępowania odmiennego od typowego postępowania przedstawionego w zaleceniach; 5) unikać sztywnej klasyfikacji zaleceń opartej na poziomie lub sile dowodów naukowych [6]. Komitet uznał, że taką klasyfikację często trudno jest zastosować (może ona obejmować tylko aspekty terapeutyczne) oraz że siłę zaleceń można ocenić na podstawie sposobu ich sformułowania oraz odniesienia do odpowiednich badań. Mimo to, zarówno w tekście, jak i wśród pozycji piśmiennictwa, znajdują się odniesienia do odpowiednich badań randomizowanych, obserwacyjnych, metaanaliz oraz krytycznych publikacji przeglądowych lub opinii ekspertów.

Członkowie Komitetu do spraw zaleceń, powołanego przez ESH i ESC, uczestniczyli w przygotowywaniu tego dokumentu w sposób niezależny, korzystając ze swojego doświadczenia akademickiego i klinicznego oraz dokonując obiektywnego i krytycznego przeglądu całego dostępnego piśmiennictwa. Większość z nich współpracowała lub współpracuje

z firmami farmaceutycznymi lub firmami produkującymi sprzęt medyczny oraz państwowym lub prywatnym sektorem opieki zdrowotnej (badania naukowe, konferencje edukacyjne, konsultacje), jednak wszyscy są przekonani, że działalność ta nie wpłynęła na treść zaleceń. Najlepszą gwarancją niezależności ekspertów jest jakość ich dotychczasowego dorobku naukowego. Jednak w celu zapewnienia jawności ich związków z firmami farmaceutycznymi i medycznymi, państwowym oraz prywatnym sektorem opieki zdrowotnej na stronach internetowych ESH i ESC (www.eshonline.org i www.escardio.org) umieszczono szczegółowe informacje na ten temat. Koszty poniesione na opracowanie i publikację zaleceń w całości pokryły Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne.

2. Definicja i klasyfikacja nadciśnienia tętniczego

W przeszłości ciśnienie rozkurczowe uznawano za bardziej istotny czynnik ryzyka chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych niż ciśnienie skurczowe [7]. Znalazło to odzwierciedlenie we wcześniejszych zaleceniach JNC (*Joint National Committee*), w których w klasyfikacji nadciśnienia tętniczego nie brano pod uwagę skurczowego ciśnienia tętniczego i izolowanego skurczowego nadciśnienia tętniczego [8, 9]. Wyrazem tego jest także fakt, że kryteria włączenia pacjentów we wcześniejszych randomizowanych badaniach klinicznych opierano prawie wyłącznie na wartościach ciśnienia rozkurczowego [10]. W wielu badaniach obserwacyjnych wykazano jednak liniowy charakter zależności między chorobowością i śmiertelnością sercowo-naczyniową a ciśnieniem tętniczym, zarówno skurczowym, jak i rozkurczowym [7, 11]. Zależności te w odniesieniu do incydentów wieńcowych obrazuje prosta o mniejszym nachyleniu niż w przypadku udaru mózgu, który z tego powodu uznano za najważniejsze spośród powikłań „związanych z nadciśnieniem tętniczym” [7]. Jednak w niektórych regionach Europy choroba wieńcowa należy do najczęstszych chorób układu sercowo-naczyniowego, a ryzyko przypisane, określane jako odpowiadające zwiększeniu liczby zgonów z powodu podwyższonego ciśnienia tętniczego, jest w tym przypadku większe w odniesieniu do incydentów wieńcowych niż udarów mózgu [12]. Ponadto, zarówno ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe wykazuje stopniowany niezależny związek z niewydolnością serca, miażdżycą naczyń obwodowych i schyłkową niewy-

dolnością nerek [13–16]. Dlatego nadciśnienie tętnicze należy traktować jako główny czynnik ryzyka całego spektrum chorób układu sercowo-naczyniowego i innych z nimi związanych, jak również chorób prowadzących do znacznego wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego. Powyższe fakty oraz znaczne rozpowszechnienie podwyższonego ciśnienia tętniczego w populacji ogólnej [17–19] tłumaczą, dlaczego w raporcie WHO nadciśnienie tętnicze wymieniono na pierwszym miejscu wśród przyczyn zgonów na świecie [20].

2.1. Skurczowe a rozkurczowe ciśnienie tętnicze i ciśnienie tętna

W przeprowadzonych w ostatnich latach badaniach obserwacyjnych stwierdzono, że bezpośredni związek między ryzykiem sercowo-naczyniowym a skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym jest bardziej skomplikowany niż przypuszczano. Wykazano, że u osób starszych ryzyko jest wprost proporcjonalne do skurczowego ciśnienia tętniczego, a przy podobnych wartościach ciśnienia skurczowego ryzyko powikłań jest odwrotnie proporcjonalne do rozkurczowego ciśnienia tętniczego [21–23], co powoduje, że ciśnienie tętna ([ciśnienie skurczowe] – [ciśnienie rozkurczowe]) charakteryzuje się silną wartością predykcyjną [24–27]. Ta predykcyjna wartość ciśnienia tętna może być różna w zależności od charakterystyki klinicznej pacjentów. W największej dostępnej dziś metaanalizie danych obserwacyjnych (61 badań obejmujących prawie milion pacjentów bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym 70% z Europy) [11] zaobserwowano, że ciśnienie skurczowe i rozkurczowe to niezależne czynniki ryzyka udaru mózgu i zgonu z powodu incydentów wieńcowych o podobnej sile predykcyjnej, a wpływ ciśnienia tętna był niewielki, zwłaszcza w grupie poniżej 55. roku życia. W przeciwieństwie do tego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w średnim wieku [24, 25] i starszych [26, 27], u których występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub choroby współistniejące, ciśnienie tętna wykazywało silną wartość predykcyjną dla incydentów sercowo-naczyniowych [24–27].

Należy zauważyć, że ciśnienie tętna jest wartością wyliczoną, na którą wpływają niedokładności pomiarów pierwotnych. Ponadto, dotychczas nie ustalono norm mających praktyczne zastosowanie przy różnicowaniu wartości prawidłowych od patologicznych w różnych grupach wiekowych, mimo że sugerowano takie wartości, jak 50 mm Hg lub 55 mm Hg [28]. Jak to omówiono w części 3.1.7, centralne ciśnienie tętna, które uwzględnia również zjawisko wzmocnienia między tętnicami obwodowymi a aortą, jest

bardziej precyzyjnym parametrem i może nie być obarczone tymi ograniczeniami.

W praktyce, zarówno klasyfikacja nadciśnienia tętniczego, jak i ocena ryzyka (patrz części 2.2 i 2.3), powinny się nadal opierać na wartościach ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Ponieważ stanowiły one kryteria randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych nad izolowanym skurczowym i skurczowo-rozkurczowym nadciśnieniem tętniczym, zdecydowanie powinny pozostać podstawą decyzji dotyczących wartości progowych ciśnienia tętniczego oraz docelowych wartości podczas leczenia. Wartość ciśnienia tętna można jednak wykorzystywać do identyfikacji tych spośród starszych pacjentów z nadciśnieniem skurczowym, którzy charakteryzują się szczególnie wysokim ryzykiem. U tych chorych wysokie ciśnienie tętna jest wskaźnikiem istotnego wzrostu sztywności dużych tętnic, a w konsekwencji — zaawansowania uszkodzeń narządowych [28] (patrz część 3.6).

2.2. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego

Ciśnienie tętnicze wykazuje jednodobny rozkład w populacji [29] oraz liniowy związek z ryzykiem sercowo-naczyniowym zmniejszającym się aż do wartości ciśnienia skurczowego 115–110 mm Hg i rozkurczowego 75–70 mm Hg [7, 11]. Fakt ten sprawia, że termin „nadciśnienie” budzi wątpliwości z naukowego punktu widzenia, a jego klasyfikacja oparta na wartościach odcięcia staje się arbitralna. Jednak zmiana ogólnie znanej i akceptowanej terminologii może spowodować zamieszanie, a wartości odcięcia ułatwiają postępowanie diagnostyczne i lecznicze w codziennej praktyce. Dlatego utrzymano klasyfikację nadciśnienia tętniczego wykorzystaną w Zaleceniach ESH/ESC z 2003 roku (tab. I) z następującymi zastrzeżeniami:

1. Oceniając całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów, których wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego kwalifikują do różnych kategorii, przy podejmowaniu decyzji o leczeniu farmakologicznym oraz przy ocenie jego skuteczności należy brać pod uwagę kategorię wyższą.

2. Izolowane skurczowe nadciśnienie tętnicze należy podzielić na stopnie (1., 2. i 3.) według wartości ciśnienia skurczowego, tak jak w przypadku nadciśnienia skurczowo-rozkurczowego. Jednak, jak zaznaczono wyżej, niskie wartości ciśnienia rozkurczowego (np. 60–70 mm Hg) u tych chorych powinny być postrzegane jako dodatkowy czynnik ryzyka.

3. Wartość progową rozpoznania nadciśnienia tętniczego (i rozpoczęcia farmakoterapii) należy rozpatry-

Tabela I. Definicje i klasyfikacja wartości ciśnienia tętniczego [mm Hg]

Table I. Definitions and classification of blood pressure (BP) levels [mm Hg]

Kategoria	Ciśnienie skurczowe		Ciśnienie rozkurczowe
Optymalne	< 120	i	< 80
Prawidłowe	120–129	i/lub	80–84
Wysokie prawidłowe	130–139	i/lub	85–89
Stopień 1. nadciśnienia	140–159	i/lub	90–99
Stopień 2. nadciśnienia	160–179	i/lub	100–109
Stopień 3. nadciśnienia	≥ 180	i/lub	≥ 110
Izolowane nadciśnienie skurczowe	≥ 140	i/lub	< 90

Izolowane skurczowe nadciśnienie tętnicze należy podzielić na stopnie (1., 2., 3.) na podstawie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego we wskazanych powyżej zakresach, przy wartościach ciśnienia rozkurczowego < 90 mm Hg. Stopnie 1., 2. i 3. odpowiadają postaci łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej nadciśnienia. Terminów tych nie zastosowano, aby uniknąć pomyłek ze stratyfikacją całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego

wać indywidualnie, na podstawie poziomu i profilu całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Na przykład wartość uznawana za nadmiernie wysoką i wymagającą leczenia farmakologicznego u chorych z grupy wysokiego ryzyka może pozostać akceptowalna u pacjentów z grupy niskiego ryzyka. Dowody wspierające ten pogląd przedstawiono w części dotyczącej terapii (część 5).

W zaleceniach amerykańskich *Joint National Committee* dotyczących nadciśnienia tętniczego, opublikowanych w 2003 roku (JNC 7) [30], połączono kategorie prawidłowego i wysokiego prawidłowego ciśnienia tętniczego w jedną, określoną jako „stan przednadciśnieniowy”. Decyzję tę oparto na danych pochodzących z badania *Framingham* [31, 32], w którym wykazano, że w każdej grupie wiekowej u tych chorych ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego jest wyższe niż u pacjentów z ciśnieniem tętniczym poniżej 120/80 mm Hg (określonym jako „prawidłowe” ciśnienie tętnicze). Komitet ESH/ESC podjął decyzję, aby nie wprowadzać tego określenia z następujących powodów: 1) już w badaniu *Framingham* ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób z ciśnieniem prawidłowym wysokim (130–139/85–89 mm Hg) było istotnie wyższe niż u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (120–129/80–84 mm Hg) [32, 33], dlatego nie ma dostatecznych podstaw, aby łączyć obie grupy; 2) biorąc pod uwagę budzący obawę laika wydźwięk terminu „nadciśnienie tętnicze”, termin „stan przednadciśnieniowy” może wywołać lęk i być przyczyną niepotrzebnych wizyt u lekarza oraz wykonywania badań u wielu osób [34];

3) co najważniejsze, mimo że zmiany stylu życia, zalecane w Raporcie JNC 7 z 2003 roku wszystkim osobom ze stanem przednaciśnieniowym, mogą stanowić skuteczną strategię w odniesieniu do populacji [30], to w praktyce kategoria ta jest bardzo zróżnicowana; należą do niej zarówno pacjenci niewymagający żadnej interwencji (np. osoby w starszym wieku z ciśnieniem 120/80 mm Hg), jak i pacjenci z grup bardzo wysokiego lub wysokiego ryzyka (np. osoby po przeżytym udarze mózgu lub chorzy na cukrzycę), u których powinno się włączyć farmakoterapię.

Podsumowując, być może byłyby wskazane stosowanie klasyfikacji ciśnienia tętniczego bez wykorzystywania terminu „naciśnienie tętnicze”. Jednak z powodów praktycznych w tabeli I termin ten zachowano, zastrzegając, że rzeczywistą wartość progową rozpoznania naciśnienia należy określać indywidualnie, jako wyższą lub niższą w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego u każdego pacjenta. Problem ten przedstawiono w części 2.3 oraz zilustrowano na rycinie 1.

2.3. Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe (ramka 1)

2.3.1. Założenia

Przez wiele lat zalecenia dotyczące naciśnienia tętniczego skupiały się na wartościach ciśnienia tętniczego jako jedynych lub głównych zmiennych określających potrzebę oraz rodzaj leczenia. Mimo

że takie postępowanie utrzymano w Zaleceniach JNC 7 z 2003 roku [30], w Zaleceniach ESH/ESC z 2003 roku [3] podkreślano, że rozpoznanie i terapia naciśnienia tętniczego powinny się opierać na stratyfikacji całkowitego (globalnego) ryzyka sercowo-naczyniowego. Koncepcja ta uwzględnia fakt, że tylko u niewielkiej części osób z naciśnieniem tętniczym podwyższone wartości ciśnienia są jedynym zaburzeniem, natomiast u większości z nich stwierdza się dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [35–39], a wartość ciśnienia tętniczego koreluje z zaburzeniami metabolizmu glukozy i lipidów [40]. Ponadto, skutki współistniejącego naciśnienia tętniczego oraz innych metabolicznych czynników ryzyka wzajemnie się potencjalizują, co prowadzi do wyższego ryzyka sercowo-naczyniowego niż wskazywałyby na to suma poszczególnych czynników [35, 41, 42]. Znane są także dowody na to, że u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wartości progowe oraz cele leczenia hipotensyjnego i innych metod terapii, powinny być różne od stosowanych u osób z grupy niższego ryzyka [3]. W celu maksymalizacji efektywności kosztów leczenia naciśnienia tętniczego intensywność terapii powinna być stopniowana w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego [43, 44].

2.3.2. Ocena

Oszacowanie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego jest łatwe w pewnych podgrupach pacjentów, na przykład 1) z uprzednio rozpoznaną cho-

Ciśnienie tętnicze [mm Hg]					
Inne czynniki ryzyka, uszkodzenia narządowe lub choroby	Prawidłowe (SBP 120–129 lub DBP 80–84)	Wysokie prawidłowe (SBP 130–139 lub DBP 85–89)	Naciśnienie stopnia 1. (SBP 140–159 lub DBP 90–99)	Naciśnienie stopnia 2. (SBP 160–179 lub DBP 100–109)	Naciśnienie stopnia 3. (SBP ≥ 180 lub DBP ≥ 110)
Brak dodatkowych czynników ryzyka	Ryzyko przeciętne	Ryzyko przeciętne	Niskie ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane
1–2 czynniki ryzyka	Niskie ryzyko dodane	Niskie ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane
3 lub więcej czynników ryzyka, zespół metaboliczny, uszkodzenia narządowe lub cukrzyca	Umiarkowane ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane
Rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego lub choroba nerek	Bardzo wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane

SBP, systolic blood pressure, skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP, diastolic blood pressure, rozkurczowe ciśnienie tętnicze; NT, naciśnienie tętnicze. Niskie, umiarkowane, wysokie i bardzo wysokie ryzyko odnosi się do ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego zakończonego lub niezakończonym zgonem w ciągu 10 lat. Termin „dodane” wskazuje, że we wszystkich kategoriach ryzyko jest wyższe niż przeciętne. Przerwana linia wskazuje, jak zmienna może być definicja naciśnienia tętniczego w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Rycina 1. Stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego w czterech kategoriach

Figure 1. Stratification of CV risk in four categories

**Ramka 1. Stanowisko ekspertów:
całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe**

- U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym często występują metaboliczne czynniki ryzyka i subkliniczne uszkodzenia narządowe.
- Wszystkich pacjentów należy klasyfikować nie tylko na podstawie stopnia nadciśnienia tętniczego, ale także w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego wynikającego ze współistnienia różnych czynników ryzyka, uszkodzeń narządowych i innych chorób.
- Decyzje dotyczące strategii leczenia (rozpoczęcie leczenia, wartość progowa ciśnienia tętniczego i cel leczenia, zastosowanie leczenia skojarzonego, potrzeba terapii statyną lub innymi lekami niehipotensyjnymi) zależą w sposób istotny od wstępnego poziomu ryzyka.
- Istnieje kilka metod oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, mających swoje zalety i ograniczenia. Podział ryzyka na niskie, umiarkowane, wysokie i bardzo wysokie „ryzyko dodane” charakteryzuje się prostotą i dlatego jest godny polecenia. Termin „ryzyko dodane” odnosi się do ryzyka dodanego do przeciętnego.
- Ryzyko całkowite zwykle jest wyrażane jako bezwzględne ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w ciągu 10 lat. Z powodu jego silnej korelacji z wiekiem u młodych pacjentów bezwzględne całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe może być niskie nawet w przypadku występowania wysokiego ciśnienia tętniczego i innych dodatkowych czynników ryzyka. Zaburzenia takie, jeśli nie będą odpowiednio leczone, po latach mogą prowadzić do częściowo nieodwracalnego stanu wysokiego ryzyka. U młodszych osób decyzje dotyczące leczenia powinny się raczej opierać na określeniu ryzyka względnego, czyli podwyższenia ryzyka w stosunku do przeciętnego ryzyka w populacji.

robą układu sercowo-naczyniowego; 2) z cukrzycą typu 2; 3) z cukrzycą typu 1; oraz 4) z nasilonymi pojedynczymi czynnikami ryzyka. We wszystkich tych stanach całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe jest wysokie i wymaga intensywnych działań mających na celu jego obniżenie, (zagadnienie to przedstawiono w następnych częściach niniejszej publikacji). Duża część pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie należy jednak do żadnej z powyższych grup i identyfikacja chorych z grupy wysokiego ryzyka wymaga wykorzystania modeli stratyfikacji całkowitego

ryzyka sercowo-naczyniowego w celu odpowiedniego dostosowania intensywności terapii.

W celu oszacowania całkowitego ryzyka wystąpienia sercowo-naczyniowego, czyli bezwzględnego ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego, zwykle w ciągu 10 lat, opracowano kilka metod komputerowych. Niektóre z nich oparte są jednak na danych z badania *Framingham* [45], więc można je stosować tylko w niektórych populacjach europejskich z powodu istotnych różnic w zakresie zapadalności na epizody wieńcowe i udary mózgu [12]. Ostatnio opracowano model europejski oparty na dużej bazie danych projektu SCORE [46]. Tabele SCORE są dostępne dla krajów europejskich o wysokim i niskim ryzyku. Dzięki nim można oszacować ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (nie tylko z przyczyn wieńcowych) w ciągu 10 lat i dokonać kalibracji dla poszczególnych krajów, w których znane są dane statystyczne dotyczące śmiertelności i rozpowszechnienia głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Tabele SCORE wykorzystano także w oficjalnym programie ESC służącym do zastosowania prewencji sercowo-naczyniowej w praktyce klinicznej — *HeartScore*. Jest on dostępny na stronie ESC (www.escardio.org).

W zaleceniach ESH/ESC z 2003 roku [3] podzielono całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe na podstawie schematu zaproponowanego w Zaleceniach WHO/ISH z 1999 roku dotyczących nadciśnienia tętniczego [2], dodając osoby z „prawidłowym” i „wysokim prawidłowym” ciśnieniem tętniczym. Klasyfikację tę zachowano w obecnych zaleceniach (ryc. 1). Terminy „niskie”, „umiarkowane”, „wysokie” i „bardzo wysokie” ryzyko określają przybliżone ryzyko chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej w kolejnych 10 latach, co w pewnym stopniu odpowiada wzrastającemu poziomowi całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego oszacowanego w badaniach *Framingham* [45] czy SCORE [46]. Termin „dodane” zastosowano, aby podkreślić fakt, że we wszystkich kategoriach ryzyko względne jest wyższe niż przeciętne. Mimo że zastosowanie skategoryzowanej klasyfikacji dostarcza mniej precyzyjnych informacji niż dane uzyskane z równań opartych na zmiennych ciągłych, zaletą tego systemu jest prostota. W zaleceniach WHO/ISH z 2003 roku [47] jeszcze bardziej uproszczono to podejście, łącząc kategorie wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka, które podczas podejmowania decyzji terapeutycznych są traktowane podobnie. W aktualnych zaleceniach utrzymano rozróżnienie między kategoriami wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka, zachowując przez to odrębne miejsce dla prewencji wtórnej, czyli prewencji u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. U chorych w grupie bardzo wysokiego ryzyka cał-

kowe ryzyko bywa znacznie wyższe niż w grupie wysokiego ryzyka, a stosowanie wielu leków może być konieczne niezależnie od wartości ciśnienia. Przerwana linia na rycinie 1 przedstawia wpływ oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego na definicję nadciśnienia tętniczego, jeśli jest ono prawidłowo rozpatrywane jako wartość ciśnienia tętniczego, powyżej której leczenie przynosi więcej korzyści niż szkód [48].

W tabeli II przedstawiono najczęstsze elementy kliniczne, które należy uwzględnić podczas stratyfikacji ryzyka. Obejmują one czynniki ryzyka (dane demograficzne, antropometryczne, przedwczesne

pojawienie się choroby układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie rodzinnym, ciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, stężenia glukozy i lipidów), ocenę uszkodzeń narządowych, a także rozpoznanie cukrzycy i chorób współistniejących, tak jak to przedstawiono w Zaleceniach z 2003 roku [3]. Należy jednak zwrócić uwagę na nowe zagadnienia:

1. Wymieniono zespół metaboliczny [49], ponieważ stanowi on grupę czynników ryzyka często powiązanych z wysokim ciśnieniem tętniczym i istotnie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe. Zespołu metabolicznego nie traktuje się jako jednostki chorobowej o jednolitej patogenezie.

Tabela II. Czynniki wpływające na rokowanie

Table II. Factors influencing prognosis

Czynniki ryzyka	Subkliniczne uszkodzenia narządowe
<ul style="list-style-type: none"> • Wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego • Wartości ciśnienia tętna (u osób starszych) • Wiek (M > 55 lat; K > 65 lat) • Palenie tytoniu • Dyslipidemia <ul style="list-style-type: none"> — TC > 5,0 mmol/l (190 mg/dl) lub: — LDL-C > 3,0 mmol/l (115 mg/dl) lub: — HDL-C: M < 1,0 mmol/l (40 mg/dl), K < 1,2 mmol/l (46 mg/dl) lub: — TG > 1,7 mmol/l (150 mg/dl) • Stężenie glukozy w osoczu na czczo 5,6–6,9 mmol/l (102–125 mg/dl) • Nieprawidłowy wynik testu tolerancji glukozy • Otyłość brzuszna (obwód pasa > 102 cm [M], > 88 cm [K]) • Przedwczesna choroba układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie rodzinnym (M < 55 r.; K < 65 r.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Elektrokardiograficzne cechy przerostu LK (wskaźnik Sokolowa-Lyona > 38 mm; Cornell > 2440 mm × ms) lub: • Echokardiograficzne cechy przerostu LK* (LVMI M ≥ 125 g/m², K ≥ 110 g/m²) • Pogrubienie ściany tętnicy szyjnej (IMT > 0,9 mm) lub blaszka miażdżycowa • Szybkość fali tętna mierzona między tętnicą szyjną a udową > 12 m/s • Wskaźnik kostka–ramię < 0,9 • Niewielkie zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu: <ul style="list-style-type: none"> M: 115–133 μmol/l (1,3–1,5 mg/dl) K: 107–124 μmol/l (1,2–1,4 mg/dl) • Niska oszacowana szybkość przesączania kłębuszkowego⁺ (< 60 ml/min/1,73 m²) lub klirens kreatyniny[#] (< 60 ml/min) • Mikroalbuminuria 30–300 mg/24 h lub stosunek wydalania albumina–kreatynina: ≥ 22 (M); lub ≥ 31 (K) mg/g kreatyniny
Cukrzyca	Rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego lub choroba nerek
<ul style="list-style-type: none"> • Stężenie glukozy w osoczu na czczo ≥ 7,0 mmol/l (126 mg/dl) stwierdzone kilkakrotnie lub: • Stężenie glukozy w osoczu w teście tolerancji glukozy > 11,0 mmol/l (198 mg/dl) <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>Uwaga: Połączenie 3 z 5 następujących czynników ryzyka: otyłość brzuszna, podwyższenie stężenia glukozy w osoczu na czczo, BP ≥ 130/85 mm Hg, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL i wysokie stężenie triglicerydów (definicje powyżej) wskazuje na obecność zespołu metabolicznego</p> </div>	<ul style="list-style-type: none"> • Choroba naczyń mózgowych: udar niedokrwienny; udar krwotoczny; przejściowe niedokrwienie mózgu • Choroba serca: zawał serca; dławica piersiowa; rewaskularyzacja naczyń wieńcowych; niewydolność serca • Choroba nerek: nefropatia cukrzycowa; niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy M > 133 mmol/l, K > 124 mmol/l); białkomocz (> 300 mg/24 godz.) • Choroba naczyń obwodowych • Zaawansowana retinopatia: krwotoki lub wysięki, obrzęk tarczy nerwu II

M, mężczyźni; K, kobiety; IMT, *intima-media thickness*, grubość kompleksu *intima-media*; BP, *blood pressure*, ciśnienie tętnicze; TG, triglicerydy; C, cholesterol; *wg wzoru Cockcrofta-Gaulta; ⁺wg wzoru MDRD; [#]maksymalne ryzyko dla koncentrycznego przerostu lewej komory (LK): zwiększenie LVMI (indeks masy lewej komory, *left ventricle mass index*) przy stosunku grubość/promień ściany ≥ 0,42

2. Nadal podkreśla się znaczenie rozpoznania uszkodzeń narządowych, ponieważ subkliniczne zmiany w pewnych narządach związane z nadciśnieniem tętniczym wskazują na progresję choroby układu sercowo-naczyniowego [50], co powoduje istotne zwiększenie ryzyka w stosunku do tego, które wynika z samej obecności czynników ryzyka. Odłączną część (3.6) poświęcono subklinicznym uszkodzeniom narządowym. Przedstawiono dowody na zwiększenie ryzyka związane z subklinicznymi zmianami oraz uzasadnienie zaproponowanych wartości odcięcia.

3. Do grupy wskaźników uszkodzeń nerek włączono wartość klirensu kreatyniny oszacowaną na podstawie wzoru Cockrofta-Gaulta [51] oraz szybkość przesączania kłębuszkowego określoną na podstawie wzoru MDRD [52], ponieważ pojawiły się dowody, że wartości te stanowią bardziej precyzyjny wskaźnik ryzyka sercowo-naczyniowego towarzyszącego dysfunkcji nerek.

4. Obecnie uważa się, że w ocenie uszkodzeń narządowych należy uwzględnić mikroalbuminurię, ponieważ jej wykrycie jest łatwe i względnie tanie.

5. Koncentryczny przerost lewej komory uznano za parametr strukturalny serca powodujący bardzo istotne zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

6. Jeśli to możliwe, zaleca się ocenę uszkodzeń narządowych różnych tkanek (np. serca, naczyń krwionośnych, nerek, mózgu), ponieważ uszkodzenie wielonarządowe wiąże się z gorszym rokowaniem [53].

7. Podwyższona szybkość fali tętna została dodana do listy czynników wpływających na rokowanie jako wczesny wskaźnik sztywności dużych tętnic [54, 55], jednak z zastrzeżeniem, że jego dostępność w praktyce klinicznej jest ograniczona.

8. Niski stosunek ciśnienia kostka–ramię ($< 0,9$) uwzględniono jako stosunkowo łatwy do uzyskania wskaźnik zmian miażdżycowych i zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego [56].

9. Ocenę uszkodzeń narządowych zaleca się nie tylko przed rozpoczęciem leczenia (w celu stratyfikacji ryzyka), ale także podczas terapii, ponieważ istnieją dowody świadczące o tym, że regresja przerostu lewej komory i redukcja białkomoczu wskazują na ochronne działanie stosowanego leczenia na układ sercowo-naczyniowy [57–61].

10. Prawdopodobnie są przesłanki do uwzględnienia przyspieszonego rytmu serca jako czynnika ryzyka, ponieważ coraz więcej dowodów wskazuje, że wiąże się ona ze zwiększonym ryzykiem chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej, a także ogólnej [62–65]. Istnieją także dowody na to, że przyspieszony rytm serca zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego [66, 67] i często wiąże się

Tabela III. Pacjenci należący do grupy wysokiego/bardzo wysokiego ryzyka

Table III. High/Very high risk subjects

- Skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 180 mm Hg i/lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 110 mm Hg
- Skurczowe ciśnienie tętnicze > 160 mm Hg przy niskim rozkurczowym ciśnieniu tętniczym (< 70 mm Hg)
- Cukrzyca
- Zespół metaboliczny
- ≥ 3 czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego
- Co najmniej jedno z następujących subklinicznych uszkodzeń narządowych:
 - elektrokardiograficzne (w szczególności z cechami przeciążenia) lub echokardiograficzne cechy przerostu lewej komory serca (zwłaszcza koncentrycznego)
 - pogrubienie ściany tętnicy szyjnej lub blaszka miażdżycowa stwierdzone w badaniu ultrasonograficznym
 - zwiększona sztywność tętnic
 - niewielki wzrost stężenia kreatyniny w surowicy
 - obniżenie szacowanej szybkości przesączania kłębuszkowego lub klirensu kreatyniny
 - mikroalbuminuria lub białkomocz
- Rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego lub choroba nerek

z zaburzeniami metabolicznymi i zespołem metabolicznym [67–69]. Jednak z powodu szerokiego zakresu akceptowanych wartości rytmu serca w spoczynku (60–90 uderzeń/min) obecnie w odniesieniu do tego parametru nie można zaproponować wartości granicznej w celu zwiększenia dokładności stratyfikacji całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.

11. Główne elementy diagnostyczne uwzględniane podczas klasyfikacji pacjentów do grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka podsumowano w tabeli III. Warto zauważyć, że obecność wielu czynników ryzyka, cukrzycy lub uszkodzeń narządowych powoduje, że pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub nawet z ciśnieniem wysokim prawidłowym należy zakwalifikować do grupy wysokiego ryzyka.

2.3.3. Ograniczenia

Wszystkie dostępne obecnie modele oceny ryzyka sercowo-naczyniowego mają ograniczenia, które należy brać pod uwagę. Na przykład nie uwzględniają czasu ekspozycji na czynnik ryzyka lub chorobę. Ponadto, ocena ilościowa rokowania opiera się zwykle tylko na kilku czynnikach ryzyka, natomiast do innych zmiennych związanych z rokowaniem sercowo-naczyniowym (np. aktywność fizyczna lub stres) przykłada się mniejszą wagę [70]. Ponadto, znaczenie uszkodzeń narządowych

Tabela IV. Dostępność, wartość prognostyczna oraz koszt niektórych wskaźników uszkodzeń narządowych (skala 0–4 plusów)**Table IV.** Availability, prognostic value and cost of some markers of organ damage (scored from 0 to 4 pluses)

Wskaźniki	Wartość prognostyczna w chorobach układu krążenia	Dostępność	Koszt
Badanie elektrokardiograficzne	++	++++	+
Badanie echokardiograficzne	+++	+++	++
Grubość kompleksu <i>intima-media</i> tętnicy szyjnej	+++	+++	++
Szywność tętnic (szybkość fali tętna)	+++	+	++
Wskaźnik kostka–ramię	++	++	+
Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych	+	+	++++
Skład tkanek serca/naczyń	?	+	++
Wskaźniki kolagenowe w krążeniu	?	+	++
Dysfunkcja śródbrłonna	++	+	+++
Zatoki mózgowo/ubytki istoty białej	?	++	++++
Szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego lub klirens kreatyniny	+++	++++	+
Mikroalbuminuria	+++	++++	+

dowych w określaniu ryzyka całkowitego zależy od tego, jak szczegółowa jest ocena uszkodzeń dokonana na podstawie dostępnych metod diagnostycznych. Istnieje także wiele dodatkowych wskaźników uszkodzeń narządowych, niewymienionych w tabeli II z powodu trudności napotykanich przy ich pomiarze, o słabiej udowodnionej wartości prognostycznej lub problemów praktycznych (mała dostępność, duża zależność od umiejętności operatora, brak standaryzacji, wymogi czasowe, inwazyjność, wysoki koszt itd.). Ponieważ jednak wskaźniki te są obecnie przedmiotem intensywnych badań, mających na celu poprawę ich użyteczności, omówiono je w części 3.6 i wymieniono w tabeli IV wraz z oceną ich wartości klinicznej i ograniczeń. Zagadnienie to bardziej szczegółowo opisano w części 3.6.

Należy także wspomnieć o ograniczeniach koncepcyjnych. Celem określenia całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego jest jak najlepsze wykorzystanie środków służących zapobieganiu chorobom układu sercowo-naczyniowego, czyli zastosowanie odpowiednich środków prewencyjnych w odniesieniu do podwyższonego ryzyka. Jednak stratyfikację bezwzględniego ryzyka często wykorzystują prywatni lub publiczni świadczeniodawcy w celu ustalenia granicy, poniżej której nie zapewnia się leczenia. Próg 20-procentowego ryzyka wystąpienia choroby układu sercowo-naczyniowego w ciągu 10 lat jest arbitralny i uproszczony, nie jest zatem właściwe stosowanie wartości odcięcia odgarniającej inten-

sywną interwencję od braku interwencji w ogóle. Należy także pamiętać o wpływie wieku w modelach całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Jest on tak znaczny, że dorośli w młodszym wieku (zwłaszcza kobiety) nie znajdują się w grupie wysokiego ryzyka, nawet jeśli stwierdza się u nich jeden lub więcej głównych czynników ryzyka oraz wyraźny wzrost ryzyka względnego (tj. ryzyka w porównaniu z rówieśnikami). Z kolei większość mężczyzn w starszym wieku (np. > 70. rz.) często znajdzie się w grupie wysokiego ryzyka nawet wtedy, gdy w porównaniu z rówieśnikami będą charakteryzowali się ryzykiem niewiele większym. Konsekwencją tego jest fakt, że większość źródeł koncentruje się na osobach starszych, których przewidywana długość życia będzie stosunkowo krótka, nawet mimo interwencji. Mało uwagi poświęca się osobom młodszym obciążonym wysokim ryzykiem względnym, choć brak interwencji może spowodować, że długotrwała obecność podwyższonego ryzyka może prowadzić do wystąpienia wysokiego i częściowo nieodwracalnego ryzyka w średnim wieku, z potencjalnym skróceniem przewidywanej długości życia. Jak zasugerowano już w Zaleceniach ESH/ESC z 2003 roku [3], ograniczenia tego można uniknąć, wykorzystując ocenę ryzyka względnego do określenia potrzeby zastosowania i intensywności terapii u młodych osób. Jest to możliwe dzięki programowi *HeartScore* (www.escardio.org) uwzględniającemu uaktualnienia zaleceń dotyczących zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej, wydanemu

przez *Fourth Joint European Task Force* [71]. Należy pamiętać, że u młodych osób cechujących się niskim ryzykiem bezwzględny wynikający tylko z ich wieku, ale z istotnymi czynnikami ryzyka, należy wdrożyć leczenie nefarmakologiczne i, jeśli to konieczne, także farmakoterapię w celu poprawy profilu ryzyka i zapobiegania zwiększeniu ryzyka w przyszłości. Przy braku leczenia może to nastąpić nawet w wieku wcześniejszym niż wskazano w tabelach, ponieważ czynniki ryzyka w późniejszym wieku stają się bardziej wyraźne, a podwyższeniu ciśnienia tętniczego trwającemu całe życie często towarzyszy rozwój uszkodzeń narządowych.

3. Ocena diagnostyczna

Celem procedur diagnostycznych jest: 1) ustalenie wartości ciśnienia tętniczego; 2) rozpoznanie wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego; 3) ocena całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez poszukiwanie innych czynników ryzyka, uszkodzeń narządowych i chorób współistniejących lub towarzyszących stanów klinicznych.

Na procedury diagnostyczne składają się:

- powtarzane pomiary ciśnienia tętniczego;
- badanie podmiotowe;
- badanie przedmiotowe;
- badania laboratoryjne i pracowniane.

Niektóre z nich powinny stanowić część rutynowego postępowania u wszystkich pacjentów z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego; niektóre z nich są zalecane i mogą być powszechnie wykorzystywane w rozwiniętych systemach opieki zdrowotnej w Europie; niektóre natomiast są wskazane tylko wtedy, gdy z badań rutynowych lub przebiegu klinicznego wynikają przesłanki do ich zastosowania.

3.1. Pomiar ciśnienia tętniczego

Ciśnienie tętnicze charakteryzuje się dużymi spontanicznymi wahaniami, zarówno w ciągu doby, jak i w ciągu dni, miesięcy i pór roku [72–74]. Dlatego rozpoznanie nadciśnienia tętniczego powinno być oparte na wielokrotnych pomiarach ciśnienia wykonywanych przy różnych okazjach przez pewien czas. W sytuacji nieznacznie podwyższonych wartości ciśnienia pomiary należy prowadzić przez kilka miesięcy w celu jak najdokładniejszego określenia rzeczywistych wartości ciśnienia tętniczego danego pacjenta. Z kolei znaczący wzrost ciśnienia tętniczego, obecność uszkodzeń narządowych związanych z nadciśnieniem lub wysokie i bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe nakazują, by po-

wtarzane pomiary były prowadzone przez krótszy okres (tygodnie lub dni). Zasadniczo podstawą rozpoznania nadciśnienia tętniczego powinny być przynajmniej 2 pomiary ciśnienia dokonane podczas każdej z co najmniej 2 lub 3 wizyt, choć w przypadkach szczególnie ciężkich mogą to być pomiary wykonane w trakcie 1 wizyty. Ciśnienie tętnicze może mierzyć lekarz lub pielęgniarka w gabinecie lub na oddziale szpitalnym (standardowy lub gabinetowy pomiar ciśnienia tętniczego) bądź sam pacjent lub jego krewny w domu. Inną metodą jest automatyczne monitorowanie ciśnienia przez 24 godziny (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Poniżej podsumowano sposoby pomiaru ciśnienia tętniczego, opierając się na opublikowanych rekomendacjach (ESH) [75].

3.1.1. Standardowy lub gabinetowy pomiar ciśnienia tętniczego

Ciśnienie tętnicze można mierzyć sfigmomanometrem rtęciowym, którego poszczególne składowe (gumowe przewody, zastawki, ilość rtęci itd.) należy utrzymywać w odpowiednim stanie. Można także użyć innych nieinwazyjnych urządzeń (półautomatyczne urządzenia oscylometryczne, metoda osłuchowa), które z powodu rozszerzanego zakazu stosowania rtęci będą miały coraz szersze zastosowanie. Urządzenia te jednak muszą być oceniane zgodnie ze standaryzowanymi protokołami ([76] www.dableducational.org), a ich dokładność należy okresowo porównywać z pomiarami uzyskanymi przy użyciu sfigmomanometru rtęciowego. Zalecenia dotyczące prawidłowego gabinetowego pomiaru ciśnienia tętniczego podsumowano w ramce 2.

3.1.2. Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM) (ramka 3)

Do przeprowadzenia automatycznych pomiarów ciśnienia tętniczego u pacjentów prowadzących tryb życia zbliżony do normalnego służy kilka urządzeń (w większości oscylometrycznych). Dostarczają one informacji o średnich wartościach ciśnienia tętniczego w okresie 24 godzin, a także w bardziej ściśle określonych przedziałach (np. dnia, nocy czy godzin porannych). Dane te nie powinny zastępować informacji pochodzących z konwencjonalnych pomiarów ciśnienia tętniczego. Mogą one jednak dostarczać istotnych informacji dodatkowych, ponieważ w badaniach przekrojowych i ciągłych wykazano, że gabinetowe pomiary ciśnienia tętniczego mają ograniczony związek z wartościami ciśnienia uzyskiwanymi w ABPM, a co za tym idzie — z ciśnieniem w codziennym życiu [77–79]. Stwierdzono także, że ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego 1) lepiej

Ramka 2. Pomiar ciśnienia tętniczego

Podczas pomiaru ciśnienia tętniczego należy zwrócić uwagę na to, aby:

- Przed rozpoczęciem pomiarów ciśnienia tętniczego pacjenci przebywali przez kilka minut w pozycji siedzącej w cichym pomieszczeniu
- Wykonać co najmniej dwa pomiary w odstępie 1–2-minutowym, a w razie dużych różnic w uzyskanych wartościach także dodatkowe pomiary
- Stosować mankiety o standardowym rozmiarze (12–13 cm długości i 35 cm szerokości), a w przypadku szerszego lub węższego obwodu ramienia — odpowiednio większy i mniejszy mankiety. U dzieci należy stosować mniejsze mankiety
- Mankiet znajdował się na wysokości serca niezależnie od pozycji pacjenta
- W celu określenia wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego przyjąć odpowiednio I i V (zniknięcie tonów) fazę Korotkowa
- Podczas pierwszej wizyty wykonać pomiar ciśnienia na obu ramionach w celu wykrycia ewentualnych różnic spowodowanych chorobą naczyń obwodowych — w takim przypadku jako wartość referencyjną należy przyjąć wartość wyższą
- U osób starszych, chorych na cukrzycę i inne schorzenia, w przebiegu których często może się pojawić hipotonia ortostaticzna lub się ją podejrzewa, pomiar ciśnienia tętniczego przeprowadzać 1 i 5 minut po przyjęciu pozycji stojącej
- Częstość rytmu serca mierzyć palpacyjnie (przynajmniej przez 30 s) u pacjenta w pozycji siedzącej po wykonaniu drugiego pomiaru ciśnienia tętniczego

niż pomiary gabinetowe koreluje z uszkodzeniami narządowymi związanymi z nadciśnieniem tętniczym i ich zmianami pod wpływem leczenia [80–85]; 2) ściślej wiąże się z incydentami sercowo-naczyniowymi, co obrazuje prosta o większym nachyleniu niż w przypadku gabinetowych pomiarów ciśnienia tętniczego. Pozwala to na lepszą ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego w stosunku do oceny na podstawie ciśnienia uzyskiwanego w pomiarach gabinetowych, zarówno w populacji ogólnej, jak i u leczonych i nieleczonych chorych na nadciśnienie tętnicze [86–96]; oraz 3) dokładniej niż gabinetowe pomiary określa stopień redukcji ciśnienia tętniczego uzyskany dzięki leczeniu z powodu większej powtarzalności w czasie [97, 98], uniknięcie lub zminimalizowanie „efektu białego fartucha” [99] oraz „efek-

Ramka 3. Stanowisko ekspertów: ambulatoryjne i domowe pomiary ciśnienia tętniczego**Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM)**

- Punktem odniesienia powinny być gabinetowe pomiary ciśnienia tętniczego, ale ambulatoryjne pomiary mogą pomóc lepiej przewidzieć ryzyko sercowo-naczyniowe, zarówno u pacjentów leczonych, jak i nieleczonych
- Prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego są różne w pomiarach gabinetowych i ambulatoryjnych (tab. V)
- 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego należy rozważyć w szczególności gdy:
 - w trakcie tej samej wizyty lub różnych wizyt notuje się istotną różnicę wartości ciśnienia tętniczego mierzonych w gabinecie
 - w pomiarach gabinetowych wartości ciśnienia tętniczego są wysokie u osób cechujących się niskim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym
 - istnieje znaczna różnica między wartościami ciśnienia tętniczego mierzonymi w gabinecie i w domu
 - podejrzewa się oporność na leczenie farmakologiczne
 - podejrzewa się epizody spadku ciśnienia, zwłaszcza u osób starszych i chorych na cukrzycę
 - u kobiet ciężarnych obserwuje się podwyższone wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych i podejrzewa się stan przedzucawkowy

Domowe pomiary ciśnienia tętniczego

- Samodzielne domowe pomiary ciśnienia tętniczego mają wartość kliniczną i wykazano ich znaczenie prognostyczne; pomiary te należy zalecić w celu:
 - uzyskania dokładniejszej informacji o efekcie hipotensyjnym leku przed kolejną dawką, a dzięki temu — o ciągłości efektu terapeutycznego w okresie między dawkami leków
 - poprawy przestrzegania przez pacjenta zaleceń lekarskich
 - wyjaśnienia wątpliwości dotyczących jakości technicznej/warunków środowiskowych danych z ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego
- Nie należy zalecać samodzielnych domowych pomiarów ciśnienia tętniczego, gdy:
 - wywołują lęk u pacjenta
 - powodują samodzielne modyfikacje schematu leczenia
- Prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych i domowych są różne (tab. V)

Tabela V. Wartości progowe ciśnienia tętniczego (mm Hg) do rozpoznania nadciśnienia tętniczego w różnych rodzajach pomiarów**Table V.** Blood pressure thresholds (mm Hg) for definition of hypertension with different types of measurement

	SBP	DBP
Pomiar gabinetowy/standardowy	140	90
Pomiar 24-godzinny	125–130	80
Dzień	130–135	85
Noc	120	70
Pomiary domowe	130–135	85

SBP, systolic blood pressure, skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP, diastolic blood pressure rozkurczowe ciśnienie tętnicze

tu placebo” [100, 101]. Choć niektóre z powyższych korzyści można również uzyskać, zwiększając liczby pomiarów ciśnienia w gabinecie [82, 98], to 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego może być przydatne podczas ustalania rozpoznania i, co pewien czas, podczas leczenia. Należy podjąć wysiłek wydłużenia monitorowania do 24 godzin, aby uzyskać informacje zarówno o profilu ciśnienia podczas dnia i nocy, różnicy ciśnień dzień–noc, wzrostu ciśnienia w godzinach porannych, jak i zmienności ciśnienia tętniczego. Wartości ciśnienia w dzień i w nocy oraz ich zmiany po zastosowaniu leczenia są ze sobą związane [78, 79], jednak wartość prognostyczna ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych jest wyższa niż wartość ciśnienia w ciągu dnia [87, 89–92, 94]. Dodatkowo u osób z zaburzonym nocnym spadkiem ciśnienia tętniczego (grupa *non-dippers*) [102] opisywano częstsze uszkodzenia narządowe i mniej korzystne rokowanie, choć w niektórych badaniach wartość prognostyczna tego zjawiska traciła na znaczeniu po włączeniu wartości średniej z ABPM do analizy wieloczynnikowej [87, 88, 90, 92, 93, 103–106]. Istnieją także dowody na to, że najwięcej incydentów sercowych i mózgowo-naczyniowych występuje w godzinach porannych [107–110]. Prawdopodobnie wiąże się to z szybkim wzrostem ciśnienia tętniczego podczas budzenia się ze snu [72, 111–113], a także zwiększonej agregacji płytek i zmniejszonej aktywności fibrynolitycznej oraz aktywacji układu sympatycznego [114–118]. Nasilenie uszkodzeń narządowych i pojawianie się incydentów jest także związane ze zmiennością ciśnienia tętniczego, którego miarą jest odchylenie standardowe od wartości średnich [119–121]. Mimo że w tych badaniach nie zawsze wykluczano rolę różnych dodatkowych czynników, ostatnio w długo trwającym badaniu obserwacyjnym potwierdzono niezależny wpływ zmienności ciśnienia tętniczego [122].

Podczas 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM)[75] należy zwrócić uwagę na to, aby:

- zawsze używać urządzeń ocenianych na podstawie międzynarodowych standaryzowanych protokołów;
- używać mankietów odpowiednich rozmiarów, a początkowe wartości ciśnienia tętniczego uzyskane tą metodą porównać z wartościami uzyskanymi za pomocą sfigmomanometru i sprawdzić, czy różnica nie przekracza ± 5 mm Hg;
- stosować odstęp między pomiarami nie większy niż 30 minut w celu otrzymania odpowiedniej liczby wyników i w razie odrzucenia niektórych z nich z powodu artefaktów nadal dysponować pomiarami dla większości godzin;
- automatyczne opróżnienie mankietu następowało nie szybciej niż 2 mm Hg/s;
- poinstruować pacjenta, aby poza znacznym wysiłkiem fizycznym prowadził normalną aktywność życiową oraz w momencie napełniania mankietu trzymał ramię nieruchomo wyprostowane;
- polecić pacjentowi zanotowanie w dzienniczku nieprzewidzianych zdarzeń oraz czasu trwania i jakości wypoczynku nocnego;
- przeprowadzić ponowne ambulatoryjne badanie ciśnienia tętniczego, jeśli z powodu częstych artefaktów w badaniu uzyska się mniej niż 70% oczekiwanej liczby ważnych pomiarów; ponadto należy się upewnić, czy proporcja ważnych pomiarów jest podobna dla okresów dnia i nocy;
- pamiętać, że wartości uzyskane w pomiarze tą metodą są zwykle o kilka mm Hg niższe uzyskane w pomiarach gabinetowych [123–125]. W różnych badaniach populacyjnych wykazano, że wartości 140/90 mm Hg uzyskane w pomiarach gabinetowych odpowiadają średnim wartościom z monitorowania 24-godzinnego: 125–130 mm Hg w przypadku ciśnienia skurczowego, a 80 mm Hg — rozkurczowego, natomiast odpowiednie wartości średnie z okresu dnia i nocy wynoszą odpowiednio 130–135/85 mm Hg i 120/70 mm Hg (tab. V). Wartości te można uznać za przybliżone wartości progowe rozpoznania nadciśnienia tętniczego w badaniu ambulatoryjnym;
- ocena kliniczna była oparta głównie na średniej z okresu 24 godzin, dnia i/lub nocy; inne informacje pochodzące z pomiaru ambulatoryjnego (np. poranny wzrost ciśnienia tętniczego i ochylenia standardowe ciśnienia tętniczego) są obiecującymi wskaźnikami, jednak należy je nadal traktować jako pozostające w fazie badań naukowych.

3.1.3. Domowe pomiary ciśnienia tętniczego (ramka 3)

Samodzielne domowe pomiary ciśnienia tętniczego nie pozwalają uzyskać tak dużej ilości informacji dotyczących wartości ciśnienia tętniczego podczas

zwykłej aktywności, jak ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia. Mogą jednak dostarczyć danych o wartościach ciśnienia występujących w różnych dniach w sytuacji zbliżonej do codziennej aktywności. Uśrednione w okresie kilku dni mogą zapewnić niektóre z korzyści, jakie daje ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego, czyli niezależnienie od „efektu białego fartucha”, a także większą niż w przypadku pomiarów gabinetowych powtarzalność i wartość predykcyjną obecności i progresji uszkodzeń narządowych oraz ryzyka sercowo-naczyniowego [81, 89, 90, 92, 126, 127]. Z tego powodu domowe pomiary ciśnienia tętniczego należy zalecać w dogodnych okresach przed terapią i podczas leczenia, także dlatego, że ta względnie tania metoda może przyczynić się do poprawy przestrzegania zaleceń przez pacjenta [128].

Podczas zalecania samodzielnych pomiarów ciśnienia tętniczego w domu [75] należy:

- sugerować pacjentom używanie ocenionych urządzeń, choć niewiele z dostępnych obecnie urządzeń nadgarstkowych do pomiaru ciśnienia tętniczego poddano wystarczającej ocenie [76]; stosując takie urządzenia, należy zalecić pacjentowi trzymanie ramienia na wysokości serca podczas pomiaru;
- preferować urządzenia półautomatyczne zamiast sfigmomanometrów rtęciowych, aby uniknąć trudności związanych z edukacją pacjenta w zakresie ich użycia i błędów wynikających z problemów ze słuchem u osób starszych;
- pouczyć pacjenta, aby wykonywał pomiary w pozycji siedzącej po kilku minutach odpoczynku, najlepiej rano i wieczorem; należy też poinformować pacjentów, że między pomiarami mogą zachodzić różnice spowodowane samoistną zmiennością ciśnienia tętniczego;
- unikać nadmiernej liczby pomiarów oraz upewnić się, że dokonano pomiarów także przed zastosowaniem leków, co pozwoli uzyskać informacje dotyczące czasu trwania efektów terapeutycznych;
- pamiętać, że, tak jak w przypadku ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego, prawidłowe wartości w pomiarach domowych są niższe niż w pomiarach gabinetowych; wartością, która w przybliżeniu odpowiada ciśnieniu 140/90 mm Hg zmierzonemu w gabinecie lub na oddziale szpitalnym, jest 130–135/85 mm Hg (tab. V);
- dokładnie poinstruować pacjenta o konieczności przedstawienia lekarzowi odpowiedniej dokumentacji zawierającej wartości ciśnienia oraz o tym, że nie jest wskazane samodzielne dokonywanie zmian w schemacie leczenia.

3.1.4. Izolowane nadcisnienie tętnicze w pomiarach gabinetowych lub „nadcisnienie białego fartucha”

U niektórych pacjentów ciśnienie tętnicze w pomiarach gabinetowych jest zawsze podwyższone,

natomiast ciśnienie mierzone automatycznie w ciągu dnia lub doby albo tradycyjną metodą w domu pozostaje w granicach wartości prawidłowych. Stan ten znany jest jako „nadcisnienie białego fartucha” [129], choć preferowanym jest bardziej opisowy termin „izolowane nadcisnienie w pomiarach gabinetowych”. Różnica między pomiarem gabinetowym a ambulatoryjnym nie koreluje ze wzrostem ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych spowodowanym reakcją pacjenta na obecność lekarza lub pielęgniarki [130], która stanowi prawdziwy „efekt białego fartucha” [131, 132]. Niezależnie od terminologii obecnie wiadomo, że izolowane nadcisnienie w pomiarach gabinetowych może występować u około 15% populacji ogólnej i stanowić znaczącą część (około 1/3) przypadków rozpoznanego nadcisnienia tętniczego [106, 133, 134]. Udowodniono, że ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z izolowanym nadcisnieniem w pomiarach gabinetowych jest mniejsze niż u osób z podwyższonymi wartościami ciśnienia zarówno w pomiarach gabinetowych, jak i ambulatoryjnych [90, 92, 106, 133–138]. W niektórych badaniach stwierdzono, że zaburzenie to wiąże się z występowaniem u tych pacjentów większych uszkodzeń narządowych i nieprawidłowości metabolicznych niż u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, co sugeruje, że zjawisko to może nie być zupełnie nieszkodliwe [133]. Niekorzystny wpływ prognostyczny tego zjawiska jest mniej jednoznaczny, gdy dane skoryguje się odpowiednio względem wieku i płci [92, 106, 133, 138]. Jednak w jednym z raportów stopień zależności między izolowanym nadcisnieniem tętniczym w pomiarach gabinetowych i częstością incydentów sercowo-naczyniowych był pośredni między występującym u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i osób z nadcisnieniem w pomiarach gabinetowych i poza gabinetem lekarskim [133].

Trudno jest przewidzieć, u których spośród pacjentów z podwyższonymi wartościami ciśnienia w pomiarach gabinetowych zostanie zidentyfikowane izolowane nadcisnienie tętnicze w pomiarach gabinetowych. Częściej stwierdza się je w przypadku nadcisnienia 1. stopnia u kobiet, w starszym wieku, u osób niepalących, u pacjentów z nadcisnieniem nowo rozpoznanym i w sytuacji, gdy liczba gabinetowych pomiarów ciśnienia tętniczego jest niewielka [75]. Izolowane nadcisnienie w pomiarach gabinetowych należy rozpoznać, gdy wartości ciśnienia tętniczego mierzonego w gabinecie wynoszą 140/90 mm Hg lub więcej podczas przynajmniej 3 różnych wizyt, natomiast ciśnienia średnie uzyskane w monitorowaniu 24-godzinnym i w ciągu dnia mieszczą się w granicach wartości prawidłowych. Rozpoznanie można także oprzeć na wartościach pochodzących z domo-

wych pomiarów, gdy średnia z kilku pomiarów wykonanych w domu jest mniejsza niż 135/85 mm Hg, a w pomiarach gabinetowych większa lub równa 140/90 mm Hg. Jednak należy pamiętać, że pacjenci z izolowanym nadciśnieniem w pomiarach gabinetowych, u których rozpoznanie ustalono na podstawie wyniku monitorowania ambulatoryjnego (ABPM), mogą nie stanowić tej samej grupy, co chorzy, u których diagnozę postawiono, opierając się na wynikach pomiarów domowych [133, 139]. U niektórych z tych osób można stwierdzić wysokie ciśnienie tętnicze w pomiarach domowych oraz prawidłowe w monitorowaniu ambulatoryjnym, i odwrotnie. Po rozpoznaniu izolowanego nadciśnienia w pomiarach gabinetowych należy ocenić metaboliczne czynniki ryzyka oraz uszkodzenia narządowe. Farmakoterapię wprowadza się, gdy istnieją dowody na obecność uszkodzeń narządowych lub profilu wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. U wszystkich pacjentów z izolowanym nadciśnieniem tętniczym w pomiarach gabinetowych zaleca się jednak zmianę stylu życia i częste wizyty kontrolne, nawet jeśli podjęto decyzję o niestosowaniu leczenia farmakologicznego.

3.1.5. Izolowane nadciśnienie tętnicze w pomiarach ambulatoryjnych lub nadciśnienie maskowane

Opisano także zjawisko odwrotne do „nadciśnienia białego fartucha” — u osób z prawidłowym ciśnieniem w pomiarach gabinetowych (< 140/90 mm Hg) mogą wystąpić podwyższone wartości ciśnienia w monitorowaniu ambulatoryjnym (ABPM) lub pomiarach domowych, czyli stan określany jako „izolowane nadciśnienie w pomiarach ambulatoryjnych” lub „nadciśnienie maskowane” [92, 95, 106, 132–134, 137, 139–141]. Częstość tego typu nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej jest podobna do częstości izolowanego nadciśnienia w pomiarach gabinetowych [106, 133, 134, 141]. Obliczono, że do tej kategorii może należeć około 1 na 7 lub 8 osób z prawidłowym ciśnieniem w pomiarach gabinetowych [133]. Mimo że informacje na temat utrzymywania się tego stanu w czasie są ograniczone [142], u pacjentów tych stwierdza się częstsze niż przeciętnie występowanie uszkodzeń narządowych [139] i metabolicznych czynników ryzyka [133] w porównaniu z osobami z całkowicie prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Istnieją badania sugerujące, że nadciśnienie maskowane zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe, które wydaje się zbliżone do ryzyka występującego u osób z nadciśnieniem tętniczym w pomiarach wykonywanych w gabinecie i poza nim [92, 106, 133, 134, 137, 141].

Podsumowując, badania przeprowadzone w ostatnich latach dostarczyły wielu dowodów na znacze-

nie kliniczne pomiarów ciśnienia wykonywanych poza gabinetem, które bardziej precyzyjnie określają stopień nadciśnienia tętniczego oraz identyfikują profil wyższego ryzyka u niektórych osób z pozornie prawidłowym ciśnieniem. W ostatnim badaniu obserwacyjnym ryzyko zgonu w ciągu 12 lat wzrastało progresywnie — od stanu prawidłowego ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych, domowych i monitorowaniu 24-godzinnym, do stanu podwyższonych wartości ciśnienia stwierdzonych za pomocą jednej, dwóch i wszystkich trzech metod pomiaru ciśnienia tętniczego [133]. Pomiary ambulatoryjne mogą dostarczyć istotnych informacji nawet wtedy, gdy nie stwierdza się wyraźnego wzrostu ciśnienia w pomiarach gabinetowych, zwłaszcza u osób obciążonych licznymi czynnikami ryzyka i uszkodzeniami narządowymi.

3.1.6. Ciśnienie tętnicze podczas wysiłku fizycznego i w warunkach stresu

W celu oceny reakcji presyjnej na czynniki stymulujące oraz potencjalnego znaczenia klinicznego tego zjawiska stosowano zarówno bodźce fizyczne, jak i psychiczne. Stres fizyczny obejmuje aktywne ćwiczenia fizyczne (dynamiczne lub statyczne) oraz pasywny stres fizyczny, na przykład test presyjny zimna. Stres psychiczny wywoływano, stawiając badanego przed koniecznością rozwiązywania zadań matematycznych i problemów natury technicznej lub decyzyjnej [143].

Wszystkie bodźce stresowe podwyższają ciśnienie tętnicze, a zmienną indywidualną reakcją presyjną uznaje się za czynnik predykcyjny nowo rozpoznanego nadciśnienia, uszkodzeń narządowych, incydentów sercowo-naczyniowych lub zgonu.

Dane dotyczące prognozowania wystąpienia nadciśnienia tętniczego w przyszłości są sprzeczne [144]. W niektórych badaniach opisywano istotne i niezależne ryzyko rozwoju nadciśnienia u osób wykazujących nieproporcjonalną reakcję presyjną na wysiłek fizyczny [145], a u urzędników państwowych płci męskiej reakcje ciśnienia tętniczego na stres psychiczny pozwalały przewidywać wartości ciśnienia tętniczego w przyszłości oraz rozwój nadciśnienia w ciągu 10-letniej obserwacji [146]. Jednak różnice w reakcji presyjnej na stres psychiczny tylko w niewielkim stopniu tłumaczyły różnice w przyszłych wartościach ciśnienia tętniczego, a w innych badaniach [147] w ogóle nie wykazano takiej zależności.

W przypadku uszkodzeń narządowych w większości badań przeprowadzonych wśród osób z prawidłowym i podwyższonym ciśnieniem po odpowiednim skorygowaniu względem spoczynkowego ciśnienia tętniczego nie stwierdzono istotnego

związku między efektem presyjnym dynamicznych ćwiczeń a przerostem lewej komory [148–154], jednak w ostatnim doniesieniu zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego między stanem spoczynku a stanem submaksymalnego wysiłku okazała się silnym predyktorem przerostu lewej komory u osób w stanie przednadciśnieniowym [155]. Znaczenie efektu presyjnego ćwiczeń statycznych rzadko było przedmiotem badań; w jednym z nich nie wykazano istotnego związku między reakcją presyjną na zaciśnięcie dłoni a masą lewej komory [156]. Wzrost ciśnienia tętniczego indukowany testem presyjnym na zimno w jednym z badań okazał się wskaźnikiem masy lewej komory [153], natomiast w innym już nie [157]. Wpływ rozwiązywania zadania arytmetycznego na ciśnienie tętnicze w jednym z badań istotnie wiązał się z obecnością remodelingu koncentrycznego, jednak już nie z masą lewej komory [158], natomiast w innych badaniach nie wykazano dodatniej zależności pomiędzy rodzajem reakcji presyjnej a strukturą lewej komory [153, 157].

Istnieją sprzeczne dane dotyczące roli nadmiernej reakcji presyjnej podczas ćwiczeń na rowerze w przewidywaniu chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych niezależnie od wartości ciśnienia w spoczynku [149, 159], jednak ostatnio opublikowane wyniki 21-letniej obserwacji wskazują, że skurczowe ciśnienie tętnicze, zarówno w pozycji leżącej, jak i po 6 minutach wysiłku, dostarcza informacji na temat ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zwłaszcza u osób z łagodnie podwyższonym ciśnieniem tętniczym [160]. Sytuacja może się jednak przedstawiać inaczej w cięższych postaciach nadciśnienia. To, czy nadmierny wzrost ciśnienia tętniczego podczas wysiłku dostarcza więcej informacji prognostycznych niż spoczynkowe ciśnienie tętnicze, może zależeć od wpływu wysiłku na rzut serca. Jeśli wzrost rzutu serca pod wpływem wysiłku jest zaburzony, co można obserwować w ciężkim nadciśnieniu, to wysiłkowe wartości ciśnienia tętniczego mogą nie wykazywać niezależnego istotnego wpływu prognostycznego. Istnieją dowody na to, że upośledzenie redukcji systemowego oporu naczyniowego podczas wysiłku wiąże się z gorszym rokowaniem [159, 161].

Podsumowując, wyniki dotyczące niezależnego związku między reakcją presyjną na fizyczne i psychiczne bodźce stresowe a rozwojem nadciśnienia tętniczego oraz uszkodzeń narządowych nie są spójne, a jeśli nawet są istotne statystycznie, to różnica jest niewielka. Co do oceny ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, wyniki przytoczonego wyżej badania z 21-letnią obserwacją [160] sugerują, że próba wysiłkowa może dostarczyć pewnych dodatkowych informacji prognostycznych, przynajmniej

u osób z łagodnie podwyższonym ciśnieniem tętniczym, u których wobec braku innych czynników ryzyka lub uszkodzeń narządowych decyzja o potrzebie interwencji leczniczej może być trudna. Wreszcie, nie należy także zapominać o tym, że nieinwazyjne pomiary ciśnienia tętniczego podczas wysiłku są ograniczone do wartości ciśnienia skurczowego, a ich dokładność jest dużo mniejsza niż pomiarów spoczynkowych.

3.1.7. Centralne ciśnienie tętnicze

Ciśnienie skurczowe oraz ciśnienie tętna w aorcie (tj. ciśnienie wywierane na poziomie serca, mózgu i nerek) może się różnić od ciśnienia w tętnicy ramiennej w konwencjonalnym pomiarze z powodu zmiennego nakładania się nadchodzących i odbitych fal ciśnienia w drzewie tętniczym [162]. Co więcej, od dawna twierdzi się, że leki hipotensyjne mogą odmiennie wpływać na centralne ciśnienia skurczowe i ciśnienie tętna [163]. Potrzeba przeprowadzania inwazyjnych pomiarów ograniczała możliwości badania tego zagadnienia. Jednak ostatnio opisano metodę nieinwazyjnego szacowania ciśnienia tętniczego w aorcie poprzez obliczanie „indeksu wzmocnienia” z kształtu ciśnienia fali tętna zanotowanego w tętnicy obwodowej [164, 165]. Użycie tej metody potwierdziło, że wpływ leków hipotensyjnych na centralne ciśnienie skurczowe i ciśnienie tętna rzeczywiście nie zawsze odpowiada wpływowi obserwowanemu na poziomie tętnicy ramiennej [166, 167]. Co więcej, z dużego badania przeprowadzonego w ramach randomizowanej próby klinicznej wynika, że centralne ciśnienie tętna ocenione na podstawie „indeksu wzmocnienia” wykazuje istotny związek z incydentami sercowo-naczyniowymi [166]. Rola prognostyczna ciśnienia centralnego w porównaniu z ciśnieniem obwodowym wymaga jednak jeszcze potwierdzenia w kolejnych dużych badaniach obserwacyjnych i interwencyjnych.

3.2. Wywiad rodzinny i kliniczny (ramka 4)

Należy zebrać szczegółowy wywiad rodzinny ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, dyslipidemii, przedwcześnie występującej choroby wieńcowej, udaru mózgu, choroby naczyń obwodowych oraz chorób nerek.

Wywiad kliniczny powinien obejmować: a) czas trwania i uprzednio stwierdzone wartości ciśnienia tętniczego; b) objawy wskazujące na wtórne przyczyny nadciśnienia oraz spożywanie leków lub substancji, które mogą powodować wzrost ciśnienia tętniczego, takich jak: lukrecja, krople do nosa, kokaína, amfetamina, doustne leki antykoncepcyjne, sterydy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, erytropo-

Ramka 4. Zalecenia dotyczące wywiadu rodzinnego i klinicznego

1. Czas utrzymywania się podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego i uprzednio stwierdzone wartości ciśnienia
2. Wskaźniki nadciśnienia wtórnego:
 - a) choroby nerek w wywiadzie rodzinnym (wielotorbielowatość nerek)
 - b) choroby nerek, zakażenia układu moczowego, krwiomocz, nadużywanie leków przeciwbólowych (choroby miększu nerek)
 - c) przyjmowanie leków/innych substancji: doustne leki antykoncepcyjne, lukrecja, karbenoksolon, krople do nosa, kokaina, amfetaminy, steroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, erytropoetyna, cyklosporyna
 - d) napadowe pocenie się, bóle głowy, lęk, kołatanie serca (guz chromochłonny)
 - e) napadowe osłabienie siły mięśni i skurcze mięśniowe (aldosteronizm)
3. Czynniki ryzyka:
 - a) nadciśnienie tętnicze i choroby sercowo-naczyniowe w wywiadzie rodzinnym i osobistym
 - b) dyslipidemia w wywiadzie rodzinnym i osobistym
 - c) cukrzyca w wywiadzie rodzinnym i osobistym
 - d) palenie tytoniu
 - e) dieta
 - f) otyłość; stopień aktywności fizycznej
 - g) chrapanie, bezdech podczas snu (informacje należy także uzyskać od partnera)
 - h) osobowość
4. Objawy uszkodzeń narządowych:
 - a) mózg i oczy: bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, przejściowe niedokrwienie mózgu, ubytek czuciowy lub ruchowy
 - b) serce: kołatania serca, ból w klatce piersiowej, duszności, obrzęki kończyn dolnych
 - c) nerki: uczucie pragnienia, poliuria, nokturia, krwiomocz
 - d) tętnice obwodowe: zimne kończyny, chromanie przestankowe
5. Uprzednio stosowane leczenie przeciwnadciśnieniowe:
 - a) stosowane leki, ich skuteczność i działania niepożądane
6. Czynniki osobiste, rodzinne i środowiskowe

etyna oraz cyklosporyna; c) czynniki związane ze stylem życia, na przykład codzienne spożycie tłuszczów (w szczególności pochodzenia zwierzęcego),

solu i alkoholu, ilość wypalanego tytoniu i aktywność fizyczna, przyrost masy ciała od okresu młodzieńczego; d) obecne w przeszłości lub aktualnie objawy choroby wieńcowej, niewydolności serca, choroby naczyń mózgowych lub naczyń obwodowych, choroby nerek, cukrzycy, dny moczanowej, dyslipidemii, astmy lub innych istotnych chorób oraz leki stosowane w terapii tych chorób; e) uprzednio stosowane leczenie przeciwnadciśnieniowe, jego efekty i działania niepożądane; f) czynniki osobiste, rodzinne i środowiskowe, które mogą wpływać na wartość ciśnienia tętniczego, ryzyko sercowo-naczyniowe, a także przebieg i wynik leczenia. Lekarz powinien także zapytać pacjenta i/lub jego partnera o chrapanie, które może być objawem zespołu bezdechu sennego i podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego.

3.3. Badanie przedmiotowe (ramka 5)

Poza ciśnieniem tętniczym należy także uważnie zmierzyć rytm serca (tętno mierzone przez 30 s lub dłużej w razie zaburzeń rytmu), ponieważ wielokrotne stwierdzenie wartości powyżej normy może być wskaźnikiem podwyższenia ryzyka, zwiększonej aktywności układu współczulnego lub zmniejszonej aktywności układu przywspółczulnego [62–65] bądź też niewydolności serca. W badaniu przedmiotowym należy poszukiwać obecności dodatkowych czynników ryzyka, objawów sugerujących wtórne przyczyny nadciśnienia oraz cech uszkodzeń narządowych. Obwód pasa należy zmierzyć w pozycji stojącej, a na podstawie masy ciała i wzrostu obliczyć indeks masy ciała (BMI, *body mass index*) za pomocą standardowego wzoru.

3.4. Badania dodatkowe (ramka 6)

Badania dodatkowe mają na celu potwierdzenie lub wykluczenie dodatkowych czynników ryzyka, obecność lub brak uszkodzeń narządowych i poszukiwanie wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego. Najprostsze badania należy przeprowadzać w pierwszej kolejności przed bardziej skomplikowanymi. Diagnostyka powinna być tym bardziej szczegółowa, im młodszy jest pacjent, im wyższe są wartości ciśnienia tętniczego i im szybszy jest rozwój nadciśnienia. Minimalny zakres przeprowadzanych badań pozostaje jednak dyskusyjny.

W raczej jednorodnym obszarze europejskim, w którym choroby układu sercowo-naczyniowego pozostają główną przyczyną chorobowości i śmiertelności, wśród rutynowo wykonywanych badań laboratoryjnych powinny się znaleźć: glikemia na czczo, stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów (na czczo), kwasu moczowego, kreatyniny, potasu, hemoglobiny i wartość hematokrytu, badanie mo-

Ramka 5. Badanie przedmiotowe w kierunku wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego, uszkodzeń narządowych i otyłości brzusznej

Objawy sugerujące wtórne przyczyny nadciśnienia i uszkodzenia narządowe

- Cechy zespołu Cushinga
- Skórne objawy neurofłokiakowatości (guz chromochłonny)
- Powiększone nerki w badaniu palpacyjnym (nerki wielotorbielowate)
- Szmer w badaniu osłuchowym jamy brzusznej (nadciśnienie naczyniowo-nerkowe)
- Szmer w okolicy przedsercowej lub w klatce piersiowej (koarktacja aorty lub choroby aorty)
- Zmniejszone lub opóźnione tętno na tętnicy udowej i obniżone ciśnienie w tętnicy udowej (koarktacja aorty, choroby aorty)

Objawy uszkodzeń narządowych

- Mózg: szmer nad tętnicami szyjnymi, ubytki ruchowe lub czuciowe
- Siatkówka: nieprawidłowości w badaniu dna oka
- Serce: położenie i charakterystyka uderzenia koniuszkowego, zaburzenia rytmu, trzeci lub czwarty ton serca (galop komorowy), trzeszczenia nad polami płucnymi, obrzęki obwodowe
- Tętnice obwodowe: brak, osłabienie lub asymetria tętna, zimne kończyny, niedokrwiennie zmiany na skórze
- Tętnice szyjne: szmer skurczowe

Cechy otyłości brzusznej

- Masa ciała
- Zwiększony obwód pasa (w pozycji stojącej): M > 102 cm; K > 88 cm
- Zwiększony wskaźnik masy ciała (BMI) [masa ciała (kg)/wzrost (m)²]
- Nadwaga ≥ 25 kg/m²; otyłość ≥ 30 kg/m²

czu wykonane testem paskowym pozwalającym na wykrycie mikroalbuminurii, badanie mikroskopowe osadu moczu i badanie elektrokardiograficzne. Stężenie kreatyniny w surowicy nie jest precyzyjnym miernikiem funkcji nerek, jednak nawet niewielki wzrost może wskazywać na znaczne uszkodzenie nerek i podwyższone ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. Stężenie kreatyniny w surowicy należy także wykorzystać do oszacowania klirensu kreatyniny według wzoru Cockrofta-Gaulta lub szybkości przesączania kłębuszkowego według skróconego wzoru MDRD (pochodzącego

Ramka 6. Badania dodatkowe

Badania rutynowe

- Glukoza na czczo
- Cholesterol całkowity w surowicy
- Cholesterol frakcji LDL w surowicy
- Cholesterol frakcji HDL w surowicy
- Triglicerydy w surowicy na czczo
- Potas w surowicy
- Kwas moczowy w surowicy
- Kreatynina w surowicy
- Szacowany klirens kreatyniny (wg wzoru Cockrofta-Gaulta) lub szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) (wg wzoru MDRD)
- Hemoglobina i hematokryt
- Badanie ogólne moczu (uzupełnione testem paskowym w kierunku mikroalbuminurii i badanie mikroskopowe)
- Elektrokardiogram

Badania zalecane

- Badanie echokardiograficzne
- USG tętnic szyjnych
- Badanie ilościowe białka w moczu (w przypadku dodatniego wyniku testu paskowego)
- Wskaźnik ciśnienia kostka-ramię
- Badanie dna oka
- doustny test obciążenia glukozą (przy stężeniu glukozy na czczo > 5,6 mmol/l (100 mg/dl))
- Domowe pomiary ciśnienia i 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM)
- Pomiar prędkości fali tętna (jesli jest możliwy)

Badania rozszerzone (w ośrodkach specjalistycznych)

- Bardziej szczegółowe poszukiwanie uszkodzeń mózgowych, serca, nerek i naczyniowych; konieczne w nadciśnieniu powikłanym
- Poszukiwanie wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego w przypadkach nieprawidłowości w badaniu podmiotowym, przedmiotowym lub w badaniach rutynowych: pomiary stężeń reniny, aldosteronu, kortykosteroidów i katecholamin w osoczu i/lub moczu; arteriografia; USG nerek i nadnerczy; tomografia komputerowa; rezonans magnetyczny

z badania *Modification of Diet in Renal Disease* [51, 52], łatwych procedur pozwalających na identyfikację pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy pozostaje w zakresie wartości prawidłowych, ale filtracja kłębuszkowa jest obniżona, a ryzyko sercowo-naczyniowe — podwyższone (*patrz*

także część 3.6.3). Gdy stężenie glukozy na czczo wynosi 5,6 mmol/l (100 mg/dl) lub więcej, zaleca się wykonanie doustnego testu obciążenia glukozą [168]. Powtarzalne wartości stężenia glukozy na czczo równe 7,0 mmol/l (126 mg/dl) lub więcej oraz nieprawidłowy wynik testu tolerancji glukozy pozwalają na rozpoznanie cukrzycy [168]. Choć opisywano, że białko C-reaktywne wysokiej czułości (hsCRP) jest predyktorem incydentów sercowo-naczyniowych w różnych uwarunkowaniach klinicznych [169], to jego wartość dodana w określaniu całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego pozostaje niepewna [170], poza pacjentami z zespołem metabolicznym, u których opisywano związek wartości hsCRP z dalszym znacznym wzrostem ryzyka [171, 172]. Wartość innych wskaźników zapalenia (fibrynogen, cytokiny, homocysteina, mózgowy peptyd natriuretyczny itp.) [173] w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego jest przedmiotem aktywnych badań, jednak obecnie nie można zalecać ich pomiaru w celu podejmowania decyzji klinicznych u chorych na nadciśnienie tętnicze.

3.5. Analiza genetyczna

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie rodzinnym często stwierdza się podwyższone wartości ciśnienia, co sugeruje, że czynniki wrodzone przyczyniają się do patogenezy tego zaburzenia. Nadciśnienie tętnicze pierwotne jest bardzo heterogenną jednostką chorobową, w której rolę odgrywa wieloczynnikowa etiologia i zaburzenia wielogenowe [174, 175]. Warianty niektórych genów mogą uwrażliwić jednostkę na pewne czynniki środowiskowe. Rozpoznano mutacje w genach kodujących główne systemy kontrolujące ciśnienie tętnicze, jednak ich dokładna rola w patogenezie nadciśnienia pierwotnego nadal pozostaje niejasna. Predyspozycja genetyczna pacjenta może jednak oddziaływać na enzymy metabolizujące leki przeciwnadciśnieniowe, a to z kolei może wpływać na ich skuteczność i działania niepożądane. Pojawiają się przykłady (ostatnio podsumowane) badań farmakogenetycznych i farmakogenomicznych dotyczących tych zagadnień [176]. Co więcej, opisano kilka rzadkich form monogenowych nadciśnienia tętniczego, takich jak aldosteronizm leczony glikokortykosteroidami, zespół Liddle'a i inne, w których pojedyncza mutacja genu w pełni tłumaczy patogenezę nadciśnienia i określa najskuteczniejszy sposób leczenia [177].

3.6. Poszukiwanie subklinicznych uszkodzeń narządowych (ramka 7)

Obecność subklinicznych uszkodzeń narządo-

wych stanowi pośredni etap kontinuum choroby układu sercowo-naczyniowego oraz determinuje całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe. Należy szczególnie poszukiwać objawów zajęcia narządów. Dostępna jest duża liczba dowodów na kluczową rolę subklinicznych uszkodzeń narządowych w określaniu ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z podwyższonym ciśnieniem tętniczym i bez niego:

1. Wielokrotnie wykazywano związek mikroalbuminurii z częstszymi chorobami układu sercowo-naczyniowego nie tylko w cukrzycy, ale także u osób bez tej choroby [178–184]. Co więcej, udokumentowano także podwyższenie ryzyka w przypadku stwierdzenia mniejszych niż ustalone dla mikroalbuminurii stężeń białka wydalanego z moczem [181, 182, 185, 186].

2. Pojawiły się kolejne potwierdzenia niekorzystnej roli prognostycznej przerostu lewej komory serca [187–189], a także pogrubienia kompleksu błony środkowej i wewnętrznej (IMT, *intima-media thickness*) [190–193] wraz z dowodami na ich dużo częstsze występowanie u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym niż to się obserwuje podczas rutynowo wykonywanych badań [194]. W przypadku nieprzeprowadzenia badań ultrasonograficznych w kierunku przerostu lewej komory i pogrubienia ściany naczyń lub obecności blaszek miażdżycowych aż do 50% chorych z nadciśnieniem tętniczym może być błędnie sklasyfikowanych jako pacjenci z grupy niskiego lub umiarkowanego ryzyka dodanego, natomiast obecność uszkodzeń serca lub naczyń klasyfikuje ich do grupy wyższego ryzyka [194].

3. W analizach retrospektywnych badań prospektywnych [57–61, 195] wykazano, że redukcja białkomoczu i przerostu lewej komory spowodowana leczeniem współistnieje z ograniczeniem występowania incydentów sercowo-naczyniowych, co sugeruje, że określanie obecności uszkodzeń narządowych jest wskazane nie tylko w celu wstępnego ustalenia całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, ale również monitorowania protekcji osiągniętej za pomocą leczenia.

Z powyższych powodów w aktualnych zaleceniach, tak jak w zaleceniach z 2003 roku [3], poświęcono odrębną część omówieniu dowodów na ryzyko spowodowane różnymi zaburzeniami narządowymi i metod wykrywania tych zaburzeń. Ogólnie badanie przesiewowe w kierunku mikroalbuminurii powinno być w tej chwili uznawane za procedurę standardową u wszystkich chorych na nadciśnienie tętnicze, a u pacjentów z zespołem metabolicznym — także w przypadku prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego. Badania echokardiograficzne i ultrasonograficzne naczyń należy uznać za zalecane, złasz-

Ramka 7. Stanowisko ekspertów: Poszukiwanie subklinicznych uszkodzeń narządowych

Z powodu wagi subklinicznych uszkodzeń narządowych jako pośredniego stadium w rozwoju choroby naczyniowej oraz jako determinanty całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego należy dokładnie poszukiwać objawów zajęcia narządów przy użyciu odpowiednich technik:

1. **Serce** — badanie elektrokardiograficzne powinno być częścią każdej rutynowej oceny pacjentów z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego. Przeprowadza się je w celu wykrycia przerostu lewej komory, śladów „przeciążenia”, zmian niedokrwiennych i zaburzeń rytmu serca. Badanie echokardiograficzne jest zalecane, gdy za przydatne uznaje się bardziej szczegółowe poszukiwanie przerostu lewej komory. Podczas tego badania można określić geometrię lewej komory (przerost koncentryczny czy ekscentryczny, koncentryczny remodeling), przy czym przerost koncentryczny wiąże się z gorszym rokowaniem. Można także ocenić dysfunkcję rozkurczową przez pomiar transmitralnej prędkości przepływu krwi w badaniu dopplerowskim.
2. **Naczynia krwionośne** — badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych zaleca się także w sytuacjach, gdy przydatne jest wykrycie przerostu ściany naczynia lub bezobjawowej miażdżycy. Sztywność dużych tętnic (prowadzącą do izolowanego nadciśnienia skurczowego u starszych osób) można ocenić, mierząc prędkość fali tętna. Gdyby jego dostępność była większa, pomiar ten mógłby być zalecany większej liczbie pacjentów. Niski wskaźnik ciśnienia kostka–ramię sygnalizuje zaawansowaną chorobę naczyń obwodowych.
3. **Nerka** — rozpoznanie uszkodzenia nerek związanego z nadciśnieniem tętniczym opiera się na wykryciu obniżenia funkcji nerek lub podwyższonego wydalania albumin z moczem. W rutynowym postępowaniu powinno się oszacować szybkość przesączania kłębuszkowego (ze wzoru MDRD uwzględniającego także wiek, płeć, rasę) lub klirensu kreatyniny (ze wzoru Cockrofta-Gaulta uwzględniającego także masę ciała) na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy. U wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym należy także wykonać test paskowy na obecność białka wydalonego

z moczem. U pacjentów z ujemnym wynikiem testu paskowego należy określić obecność albuminurii niewielkiego stopnia (mikroalbuminurii) w próbce moczu i odnieść ją do wydalania kreatyniny z moczem.

4. **Badanie dna oka** — badanie to zaleca się wyłącznie u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym. Wynika to z faktu, że łagodne zmiany w siatkówce są w większości przypadków niespecyficzne, oprócz grupy młodych chorych. W przeciwieństwie do tego krwotoki, wysięki i obrzęk tarczy nerwu II, występujące tylko w ciężkim nadciśnieniu, wiążą się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.
5. **Mózg** — nieme zawały mózgu, zawały lakunarne, mikrokrwawienia i ubytki istoty białej — często występujące zmiany u chorych z nadciśnieniem tętniczym — można wykryć przy użyciu rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej. Jednak dostępność i koszty uniemożliwiają szersze stosowanie tych metod. U starszych osób z nadciśnieniem tętniczym do wykrywania początkowych zaburzeń funkcji umysłowych można zastosować testy funkcji poznawczych.

W tabeli IV podsumowano dostępność, wartość prognostyczną i koszt procedur służących do wykrywania subklinicznych uszkodzeń narządowych

cza u pacjentów, u których w rutynowych badaniach, takich jak na przykład badanie elektrokardiograficzne, nie wykryto uszkodzeń narządowych, a także u osób w starszym wieku, gdy przerost serca i choroby tętnic występują często. Przydatne informacje dotyczące uszkodzeń naczyniowych można także uzyskać, oceniając sztywność tętnic za pomocą pomiaru prędkości fali tętna. Technika ta jednak nie jest jeszcze wystarczająco rozpowszechniona, dlatego informacje przez nią dostarczane, mimo że pożądane, są jednak trudne do uzyskania.

Metody oceny uszkodzeń narządowych zostały szczegółowo przedstawione poniżej.

3.6.1. *Serce*

U wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym badanie elektrokardiograficzne powinno być częścią rutynowej oceny. Jego czułość w wykrywaniu przerostu lewej komory jest niska, jednak przerost wykryty za pomocą wskaźnika Sokołowa-Lyona ($SV_1 + RV_{5-6} > 38$ mm) lub produktu Cornella

(wskaźnik Cornell pomnożony przez czas trwania zespołu QRS $> 2440 \text{ mm} \times \text{ms}$) jest niezależnym predyktorem incydentów sercowo-naczyniowych [187] i jego użycie jako wskaźnika uszkodzenia serca, a także jego regresji i protekcji spowodowanej leczeniem wydaje się cenne, zwłaszcza u pacjentów powyżej 55. roku życia [195, 196]. Badanie elektrokardiograficzne można także wykorzystać do wykrywania objawów przeciążenia lewej komory (wskazujących na wyższe ryzyko) [187], niedokrwienia, zaburzeń przewodzenia i rytmu serca, w tym migotania przedsionków, które nierzadko występuje u starszych chorych. Badanie elektrokardiograficzne metodą Holtera jest wskazane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przy podejrzeniu zaburzeń rytmu lub niedokrwienia. Za pomocą tego badania można także ocenić zmienność rytmu serca, której zmniejszenie spotyka się w ciężkim nadciśnieniu [72]. Jednak negatywna wartość prognostyczna tego czynnika, choć wykazana w niewydolności serca i u chorych po zawale serca [197–199], nie została jeszcze wystarczająco dowiedziona.

Badanie echokardiograficzne, choć nie jest wolne od ograniczeń technicznych (subiektywizm badania, niska jakość obrazu u osób otyłych i u pacjentów z obturacyjną chorobą płuc itp.), wykazuje większą czułość w zakresie wykrywania przerostu lewej komory [200], ma większą wartość predykcyjną w zakresie ryzyka sercowo-naczyniowego [188], a także może ułatwić bardziej precyzyjną stratyfikację ryzyka całkowitego i dobór leczenia [194]. Prawidłowe badanie obejmuje pomiar przegrody międzykomorowej, grubości tylnej ściany lewej komory i wymiaru końcoworozkurczowego, z obliczeniem masy lewej komory zgodnie z aktualnymi wzorami [201]. Chociaż związek między indeksem masy lewej komory a ryzykiem sercowo-naczyniowym jest ciągły, to powszechnie używane wartości progowe do określenia ostrożnie szacowanego przerostu lewej komory to 125 g/m^2 dla mężczyzn i 110 g/m^2 dla kobiet. Wskaźnikami zwiększonego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego są: przerost koncentryczny (stosunek grubości ściany do promienia $\geq 0,42$ przy podwyższonej masie lewej komory) [202], przerost ekscentryczny (podwyższona masa lewej komory ze stosunkiem grubości ściany do promienia $< 0,42$) i remodeling koncentryczny (stosunek grubości ściany do promienia $\geq 0,42$ przy prawidłowej masie lewej komory), przy czym przerost koncentryczny wielokrotnie wskazywano jako zaburzenie najbardziej istotnie zwiększające to ryzyko [203, 204].

Badanie echokardiograficzne dodatkowo pozwala na ocenę funkcji skurczowej lewej komory; jako możliwe dodatkowe wskaźniki ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych proponuje się frakcję wyrzutową, a także frakcję skracania włókien podwsier-

dziowych i włókien środkowej części ściany [205, 206]. Napężanie lewej komory podczas rozkurczu tzw. funkcję rozkurczową można także ocenić za pomocą pomiarów stosunku między falami E i A prędkości przepływu krwi przez zastawkę mitralną, czasu rozkurczu izowolumetrycznego oraz napływu z żył płucnych do lewego przedsionka metodą Dopplera [207]. Użyteczne informacje pochodzą także z badania rozkurczowych prędkości bocznej części pierścienia mitralnego z użyciem doplera tkankowego [208]. Wszystkie powyższe pomiary są obecnie przedmiotem dużego zainteresowania, ponieważ dowiedziono, że znaczna część (ok. 50%) przypadków niewydolności serca może być wytłumaczona „dysfunkcją rozkurczową”, z niewielkim upośledzeniem funkcji skurczowej lub bez, a tak zwana rozkurczowa niewydolność serca jest groźnym zaburzeniem [209]. Zaburzenia funkcji rozkurczowej często występują wśród osób z nadciśnieniem tętniczym, a w grupie osób starszych z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego mogą one dotyczyć co najmniej jednej na cztery osoby [210]. Zaburzenia te mogą występować bez współistniejącej dysfunkcji skurczowej, a nawet bez przerostu lewej komory serca. Istnieją dowody na to, że dysfunkcja rozkurczowa zwiększa ryzyko migotania przedsionków [211]. Co więcej, w dwóch badaniach wykazano, że dysfunkcja rozkurczowa pozwala przewidywać wystąpienie niewydolności serca [206] oraz wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością ogólną [212], choć w innym badaniu wykazano, że związek ten podlega wpływom innych zmiennych [213]. Za pomocą badania echokardiograficznego można także ocenić stopień powiększenia lewego przedsionka, który wiąże się z ryzykiem migotania przedsionków, chorób układu sercowo-naczyniowego i zgonu [214–216]. Echokardiografia pozwala także na uzyskanie danych o odcinkowych zaburzeniach kurczliwości lewej komory spowodowanych niedokrwieniem lub przebyłym zawałem.

Inne badania diagnostyczne serca, takie jak jądrowy rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*), scyntygrafia serca, badanie wysiłkowe i angiografia naczyń wieńcowych, są zarezerwowane dla określonych wskazań. Gdy pacjent skarży się na duszność lub istnieje potrzeba uzyskania informacji dotyczących dużych tętnic klatki piersiowej lub krążenia płucnego, przydatnym dodatkowym badaniem może być zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej. Nie jest ono już jednak standardowym badaniem wykonywanym w celu rozpoznawania nadciśnieniowej choroby serca.

W ostatnich latach zainteresowano się oceną stopnia zwłóknienia serca w celu poprawy przewidywania rokowania na podstawie zwiększonej masy lewej komory. Wykorzystuje się techniki oparte na anali-

zie odbicia fal ultradźwiękowych w badaniu echokardiograficznym (*echoreflexivity*) [217, 218]: cykliczne zmiany energii ech rozproszonych prawdopodobnie odzwierciedlają właściwości skurczowe mięśnia sercowego lepiej niż zawartość kolagenu, natomiast analiza odbicia fal bardziej bezpośrednio koreluje z włóknieniem ocenianym histologicznie. Ocena odbicia wskazuje, że skład tkankowy przeróżnionej lewej komory bywa różny, a leki powodujące jej regresję mogą się różnić w zakresie redukcji zwłóknienia [219]. Obecnie najbardziej precyzyjny pomiar składu tkanki serca zapewnia MRI, którego koszt uniemożliwia jednak jego wykorzystanie na szeroką skalę. Trwają także badania nad obecnymi w krążeniu wskaźnikami kolagenowej budowy tkanek [219], jednak są one tylko częściowo pochodzenia sercowego.

3.6.2. Naczynia krwionośne

W celu rozpoznania nieprawidłowej struktury i funkcji dużych tętnic w nadciśnieniu tętniczym dostępnych jest kilka nieinwazyjnych badań przesiewowych. Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych z pomiarem grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej lub oceną obecności blaszek miażdżycowych okazało się predyktorem zarówno udaru mózgu, jak i zawału serca [190–193]. Związek między IMT tętnicy szyjnej a incydentami sercowo-naczyniowymi jest ciągły, ale w przypadku tętnicy szyjnej wspólnej IMT ponad 0,9 mm można uznawać za ostrożnie szacowany wskaźnik istniejących nieprawidłowości. Na podstawie badania ultrasonograficznego ograniczonego do tętnic szyjnych wspólnych (w których miażdżycy występuje rzadko) można zmierzyć wyłącznie przerost ściany naczynia, natomiast ocena obecności miażdżycy wymaga także badania rozwidlenia i/lub tętnic szyjnych wewnętrznych, w których blaszki miażdżycowe występują częściej [220–222]. Obecność blaszki określa się jako IMT powyżej 1,3 lub 1,5 mm lub ogniskowe zwiększenie grubości o 0,5 mm, lub o 50% otaczającej grubości kompleksu *intima-media* [220–222]. Istnieją dowody na to, że u nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uszkodzeń narządowych w rutynowych badaniach zaburzenia te są powszechne, dlatego badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych często pozwala wykryć uszkodzenia naczyniowe i zwiększyć precyzję stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego [194]. O uszkodzeniu tętnic może świadczyć również wskaźnik kostka–ramię wynoszący mniej niż 0,9, określony przy użyciu dopplerowskiej metody fali ciągłej i manometru do pomiaru ciśnienia tętniczego. Niski wskaźnik kostka–ramię wskazuje na chorobę tętnic obwodowych i ogólnie na

zaawansowaną miażdżycę [56], a na podstawie pomiarów IMT tętnicy szyjnej można wykryć wcześniejsze zmiany [220]. Niemniej jednak obniżony wskaźnik kostka–ramię wiąże się z rozwojem dławicy piersiowej, zawału serca, niewydolności serca, potrzebą wykonania pomostowania tętnic wieńcowych, rozwojem udaru mózgu, zabiegami chirurgicznymi w obrębie tętnic szyjnych i obwodowych [15, 223–226], a u pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową — z dodatkowym ryzykiem [227].

W ciągu ostatnich 10 lat pojawiło się wiele informacji na temat zwiększonej sztywności dużych tętnic i zjawiska odbicia fali tętna, które zostały określone jako najważniejsze determinanty patofizjologiczne izolowanego nadciśnienia skurczowego i wzrostu ciśnienia tętna [228]. Pomiar sztywności tętnic poprzez zmiany średnicy naczynia w odniesieniu do zmian ciśnienia tętniczego jest skomplikowany i nie nadaje się do standardowego użytku klinicznego. Natomiast pomiar prędkości fali tętna między tętnicą szyjną a udową pozwala na całościową, nieinwazyjną ocenę sztywności tętnic. Metoda ta jest wystarczająco prosta i dokładna, aby mogła zostać uznana za procedurę diagnostyczną [28]. Wykazano, że u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem pierwotnym badanie to wykazuje niezależną wartość prognostyczną w zakresie śmiertelności całkowitej i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych, incydentów wieńcowych i udarów mózgu [54, 55, 229, 230]. Chociaż związek między sztywnością aorty a incydentami sercowo-naczyniowymi jest ciągły, jako wartość progową istotnych zmian funkcji aorty u osób w średnim wieku z nadciśnieniem tętniczym zaproponowano wynik powyżej 12 m/s. Mimo że szersze wykorzystanie kliniczne pomiarów prędkości fali tętna i indeksu wzmocnienia może zwiększyć precyzję oceny uszkodzeń tętnic, to dostępność tych technik jest w dużym stopniu ograniczona do ośrodków naukowo-badawczych.

Jak przedstawiono w tabeli IV, kilku innych metod wykrywania naczyniowych uszkodzeń narządowych z różnych powodów nie można wykorzystywać w warunkach klinicznych. Zwiększenie stosunku ściana–światło małych tętnic można ocenić, wykonując biopsję poślodka w tkankach podskórnych. Pomiar te pozwalają na wykrycie wczesnych zmian w cukrzycy i nadciśnieniu tętniczym [231–234] i mają wartość predykcyjną w odniesieniu do chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [235], jednak ich inwazyjność powoduje, że nie nadają się do wykorzystania na szerszą skalę. W badaniach prospektywnych potwierdzono również, że wzrost wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych wykazany w tomografii komputerowej (CT,

computed tomography) serca wysokiej rozdzielczości jest wskaźnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [236], ale poważnym problemem jest ograniczona dostępność i wysoki koszt urządzeń. Dysfunkcja śródbłonna jest czynnikiem rokowniczym w kilku chorobach układu sercowo-naczyniowego [237, 238], choć dane w przypadku nadciśnienia nadal pozostają raczej niewystarczające [239]. Co więcej, dostępne techniki oceny odpowiedzi śródbłonna na różne bodźce są inwazyjne, pracochłonne. Metody te nie są też jeszcze wystandaryzowane i nie ma pewności, czy funkcja śródbłonna oceniona w jednym narzędziu jest reprezentatywna dla innych. Z tego powodu obecnie określenie funkcji śródbłonna nie może być użyteczne w klinicznej ocenie pacjenta z nadciśnieniem tętniczym. Obiecujące są jednak badania nad krążącymi wskaźnikami aktywności śródbłonna, a także progenitorami komórek śródbłonkowych [240] i w przyszłości mogą być dostępne prostsze badania lub wskaźniki dysfunkcji bądź uszkodzenia śródbłonna. Może to umożliwić perspektywną ocenę ich roli prognostycznej na większą skalę oraz rozpowszechnienie użycia.

3.6.3. Nerka

Podstawą rozpoznania uszkodzenia nerek związanego z nadciśnieniem tętniczym jest stwierdzenie upośledzenia funkcji nerek i/lub wykrycie podwyższonego wydalania albumin z moczem [241]. Niewydolność nerek obecnie klasyfikuje się według oszacowanej szybkości przesączania kłębuszkowego obliczonego za pomocą skróconego wzoru MDRD, który uwzględnia wiek, płeć, rasę i stężenie kreatyniny w surowicy [52]. Wartości oszacowanej szybkości przesączania kłębuszkowego poniżej 60 ml/min/1,73 m² wskazują na przewlekłą chorobę nerek w stadium 3, natomiast wartości poniżej 30 i 15 ml/min/1,73 m² wskazują na stadia odpowiednio 4. i 5. [242]. Inny wzór (tzw. wzór Cockcrofta-Gaulta) służy do szacowania klirensu kreatyniny na podstawie wieku, płci, masy ciała i stężenia kreatyniny w surowicy [51]. Wzór ten można stosować przy zakresach przekraczających 60 ml/min, natomiast w stadiach 3.–5. przewlekłej choroby nerek klirens kreatyniny będzie przeszacowany [242]. Oba wzory są pomocne w wykrywaniu łagodnych zaburzeń funkcji nerek przy wciąż prawidłowych stężeniach kreatyniny w surowicy [242]. Redukcję szybkości przesączania kłębuszkowego i wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego można także stwierdzić pośrednio na podstawie zwiększenia stężenia cystatyny C w surowicy [243].

Niewielki wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (do 20%) może czasami wystąpić po rozpoczęciu lub intensyfikacji leczenia przeciwnadciśnieniowego

i nie należy go uważać za objaw pogorszenia funkcji nerek. U nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (zwłaszcza w stanie przedrzucawkowym) często stwierdza się hiperurykemię, która — jak dowiedziono — koreluje z obniżonym przepływem krwi przez nerki i obecnością naczyniowego stwardnienia nerek [244].

Podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy lub obniżenie szacowanej szybkości przesączania kłębuszkowego (lub klirensu kreatyniny) wskazują na zmniejszenie szybkości filtracji kłębuszkowej, zaś wzrost wydalania albumin lub białka z moczem sugeruje uszkodzenie bariery filtracji kłębuszkowej. Wykazano, że mikroalbuminuria (*patrz* tab. II) jest wskaźnikiem ryzyka rozwoju jawnej nefropatii cukrzycowej, zarówno w cukrzycy typu 1, jak i 2 [245], natomiast obecność jawnego białkomoczu wskazuje na uszkodzenie miąższu nerek [246]. U osób z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego, z cukrzycą lub bez tej choroby wykazano, że mikroalbuminuria, nawet poniżej aktualnie uznawanych wartości progowych [247], jest wskaźnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [178–186, 248]. W kilku badaniach stwierdzono także ciągły związek śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i innych ze stosunkiem wydalania białko/kreatynina w moczu przekraczającym lub równym 3,9 mg/g u mężczyzn i 7,5 mg/g u kobiet [185, 186]. Z tego powodu termin „mikroalbuminuria” może być mylący (także dlatego, że sugeruje niewielkie zaburzenia) i teoretycznie powinien zostać zastąpiony terminem „albuminuria o niewielkim nasileniu” [248]. Mikroalbuminurię można mierzyć z użyciem testu paskowego (nie zaleca się zbiórek 24-godzinnych lub nocnych z powodu małej dokładności zbierania moczu), porównując stężenie albumin ze stężeniem kreatyniny w moczu [242]. Klasyczne testy paskowe wykrywają albuminurię powyżej 300 mg/g kreatyniny, natomiast specjalne testy paskowe do wykrywania mikroalbuminurii — albuminurię powyżej 30 mg/g kreatyniny. Obecnie trwają badania nad testami paskowymi o czułości dla niższych zakresów albuminurii o niewielkim nasileniu.

Podsumowując, stwierdzenie zaburzeń funkcji nerek u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym wyrażonych jedną z powyżej omówionych nieprawidłowości jest częste i stanowi bardzo silny wskaźnik ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i zgonu, nawet u pacjentów leczonych [179, 249–253]. Z tego powodu u wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym zaleca się szacowanie szybkości przesączania kłębuszkowego i określanie obecności białka w moczu (testem paskowym). U chorych z ujemnym wynikiem testu paskowego powinno się ocenić obecność albuminurii o niewielkim nasileniu przy użyciu jednej

z uznanych metod komercyjnych co najmniej 2-krotnie w różnym czasie. Albuminurę należy odnieść do wydalania kreatyniny z moczem, z zastosowaniem kryteriów dostosowanych do płci pacjenta.

3.6.4. Badanie dna oka

W przeciwieństwie do lat 30. XX wieku, kiedy Keith, Wegener i Barker podzielili zmiany siatkówkowe w nadciśnieniu tętniczym na cztery stopnie [254], obecnie większość pacjentów z tą chorobą rozpoczyna leczenie we wczesnej jej fazie. Krwotoki i wysięki (stopień 3.) obserwuje się bardzo rzadko, a obrzęku tarczy nerwu wzrokowego (stopień 4.) — wyjątkowo. Natomiast zmiany stopnia 1. (ogniskowe lub uogólnione zwężenie tętniczek) i 2. (objaw ucisku na skrzyżowaniu naczyń tętniczych z żylnymi) spotyka się znacznie częściej niż wskaźniki uszkodzeń narządowych o udokumentowanej istotności klinicznej (przerost lewej komory, blaszki miażdżycowe i mikroalbuminuria) [255], jednak możliwość wykorzystania tych łagodniejszych stopni retinopatii wykrytych w badaniu dna oka do oceny rokowania była podważana [255–257]. Wynika to z faktu, że być może poza grupą młodych chorych, u których podejrzenia powinno wzbudzić każde odchylenie od całkowicie prawidłowego stanu siatkówki, zmiany te wydają się w dużym stopniu niespecyficznymi zmianami tętniczek. W przeciwieństwie do tego, stopnie 3. i 4. zmian siatkówkowych wiążą się ze zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych [258, 259]. Opracowano i zbadano także bardziej wybiórcze metody obiektywnej oceny uszkodzeń oka u chorych na nadciśnienie tętnicze [260]. Na przykład, cyfrowe zdjęcia siatkówki można analizować w sposób półautomatyczny w celu oceny ilościowej geometrycznych i topologicznych właściwości naczyń tętniczych i żylnych. Metoda ta pozwoliła na stwierdzenie zmian topologicznych naczyń siatkówki związanych z nadciśnieniem [261] i wykazała, że zwężenie tętniczek i żyłek siatkówkowych może poprzedzać rozwój nadciśnienia [262, 263]. Jej stosowanie jest jednak nadal ograniczone do badań naukowych.

3.6.5. Mózg

U pacjentów po udarze mózgu techniki obrazowe pozwalają na lepsze rozpoznanie obecności, natury i umiejscowienia zmiany [264, 265]. Standardowym badaniem służącym do rozpoznania udaru jest CT głowy, jednak poza szybką diagnostyką krwotoku wewnątrzczaszkowego jest ona stopniowo wypierana przez obrazowanie z użyciem MRI. Badanie rezonansu magnetycznego na podstawie oceny dyfuzji pozwala na identyfikację uszkodzeń niedokrwiennych

w ciągu minut po zamknięciu się tętnicy. Co więcej, MRI, zwłaszcza w sekwencjach FLAIR (*fluid light attenuated inversion recovery*), ma dużą przewagę w stosunku do CT w zakresie rozpoznawania niemych zawałów mózgu, które w większości są niewielkie i zlokalizowane głęboko w strukturach mózgu (zawały lakunarne). W kilku badaniach wykazano, że małe nieme zawały mózgu, mikrokrwawienia i ubytki istoty białej rozpoznane w MRI nierzadko występują w populacji ogólnej [266, 267], ich częstość wzrasta wraz z wiekiem i w nadciśnieniu tętniczym, a wiążą się one ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu, upośledzenia funkcji poznawczych i demencją [267–269]. Dostępność i koszty nie pozwalają na rozpowszechnione użycie MRI w ocenie starszych osób z nadciśnieniem tętniczym, jednak niemych zawałów mózgu należy poszukiwać u wszystkich chorych na nadciśnienie z zaburzeniami neurologicznymi, a w szczególności z zaburzeniami pamięci. Ponieważ zaburzenia funkcji poznawczych są przynajmniej częściowo związane z nadciśnieniem [270–272], u pacjenta w starszym wieku z tą chorobą należy przeprowadzać odpowiednie badania funkcji poznawczych w celu oceny klinicznej.

4. Dane naukowe dotyczące postępowania terapeutycznego w nadciśnieniu tętniczym

4.1. Wprowadzenie

Zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego poprzedzono rozważaniami na temat siły dostępnych dowodów dotyczących korzyści związanych z leczeniem przeciwnadciśnieniowym, jak również porównaniem korzyści osiągniętych z zastosowania różnych klas leków. Istnieje zgoda co do tego, że duże randomizowane badania kliniczne, w których bada się incydenty zakończone i niezakończone zgonem, stanowią najsilniejszy dostępny rodzaj dowodów. Powszechnie jednak uznaje się również, że terapeutyczne badania randomizowane oparte na ocenie liczby incydentów mają także swoje ograniczenia [3, 273, 274].

Należy do nich potrzeba wyboru do badania osób starszych lub znajdujących się z innych powodów w grupie wysokiego ryzyka w celu zwiększenia liczby zanotowanych incydentów, a przez to — mocy badania klinicznego, co oznacza, że pacjenci z niepowikłanym nadciśnieniem, młodszy i znajdujący się w grupie niższego ryzyka są rzadko reprezentowani. Konsekwencją tego jest fakt, że w przypadkach tych subpopulacji ilość bezpośrednich informacji na temat korzyści z leczenia jest bardzo mała. Co więcej,

programy terapeutyczne badań klinicznych często różnią się od standardowej praktyki klinicznej, ponieważ po randomizacji do określonego leczenia na początku badania jest ono kontynuowane nawet przy braku efektów hipotensyjnych, natomiast w praktyce lekarze nie kontynuują przepisywania nieskutecznych leków. Z tego powodu w badaniach klinicznych, ale nie w praktyce, korzyści występujące u pacjentów odpowiadających na zastosowaną terapię są pomniejszone przez brak korzyści u osób, u których nie obserwowano odpowiedzi na leczenie.

Być może najważniejszym ograniczeniem jest krótki okres badania (w większości przypadków 4–5 lat), podczas gdy dodatkowa przewidywana długość życia i przez to oczekiwany czas trwania terapii dla chorego w średnim wieku z nadciśnieniem tętniczym wynosi 20–30 lat. Długoterminowe korzyści z leczenia, a także różnice w zakresie korzyści odniesionych przy stosowaniu różnych grup leków ostatnio badano, przedłużając obserwację pacjentów po zakończeniu badań klinicznych [275, 276], jednak można to zrobić tylko w niekontrolowany sposób, co ogranicza wartość wyników.

Dodatkowym aspektem oceny korzyści z leczenia jest wykorzystanie pośrednich punktów końcowych, takich jak subkliniczne uszkodzenia narządowe. Dowody pochodzące z badań wykorzystujących takie punkty końcowe nie mają takiej samej wagi jak oparte na „twardych” punktach końcowych (zawał serca zakończony i niezakończony zgonem lub udar mózgu oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i całkowita). Istnieje jednak wiele dowodów, że kilka spośród sposobów oceny subklinicznych uszkodzeń narządowych ma silną wartość predykcyjną dla przyszłych incydentów zakończonych i niezakończonych zgonem oraz że zmniejszenie białkomoczu i echokardiograficznych lub elektrokardiograficznych wykładników przerostu lewej komory serca spowodowane leczeniem wiąże się ze zmniejszeniem liczby „twardych” punktów końcowych (*patrz* części 3.6 i 4.5). Powyższe rozważania oraz proste założenie, że incydenty sercowo-naczyniowe nie występują w zdrowym układzie sercowo-naczyniowym, ale zawsze muszą być poprzedzone zmianami w strukturze lub funkcji narządów, powoduje, że badania tego typu mają dużą wartość. Dlatego brano pod uwagę także informacje z badań klinicznych, w których punktami końcowymi były uszkodzenia narządowe. Podobnie cennym sposobem uzyskania dodatkowych dowodów na korzyści z leczenia prowadzonego dłuższy czas jest wykorzystanie jako punktu końcowego zachorowalności lub pogorszenia przebiegu chorób o niekorzystnym wpływie prognostycznym, takich jak cukrzyca, zaburzenia

metaboliczne i krańcowa niewydolność nerek. Krańcowa niewydolność nerek wiąże się ze znacznym wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego [186, 277] i została wykorzystana jako punkt końcowy w kilku badaniach terapeutycznych. Nowo rozpoznana cukrzyca także uznaje się za pośredni punkt końcowy, a jej wartość prognostyczną dokładnie omówiono w części 4.5.5.

W przypadkach, w których to było wskazane, uważnie studiowano metaanalizy, jednak nie były one uznawane za źródło wysokiej wartości dowodów naukowych. Choć metaanalizy charakteryzują się większą mocą statystyczną niż poszczególne badania i mogą zapewnić uzyskanie uśrednionych pomiarów efektów leczenia, to mają także swoje ograniczenia. Z definicji są one analizami *post-hoc*, wybór uwzględnionych badań jest często arbitralny, włączone badania często nie są homogenne, a różnice nie zawsze są możliwe do uchwycenia przez testy statystyczne. Z tego powodu dane z metaanaliz poddano krytycznej ocenie, tak jak wszystkie pozostałe źródła informacji.

4.2. Badania oparte na „twardych” punktach końcowych porównujące aktywne leczenie z zastosowaniem placebo

Przeprowadzono liczne randomizowane, kontrolowane placebo badania kliniczne określające korzyści z obniżania ciśnienia tętniczego, które przyniosły jednoznaczne rezultaty [278–291]. Zostały one uwzględnione w kilku metaanalizach przeprowadzonych z udziałem imponującej liczby pacjentów [10, 292–299]. Wyniki można podsumować w następujący sposób: 1) leczenie przeciwnadciśnieniowe przekłada się na istotną redukcję chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, jednak ma mniej istotny wpływ na śmiertelność ogólną; 2) korzyści obserwuje się także u osób w starszym wieku, w tym u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym; 3) proporcjonalne zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego jest podobne u mężczyzn i kobiet, leczenie przynosi korzystne efekty w populacjach rasy białej, czarnej i u Azjatów, co sugeruje, że efekt ten jest obecny w różnych grupach etnicznych; 4) jeśli rozpatruje się poszczególne rodzaje incydentów, to leczenie przeciwnadciśnieniowe wiąże się ze znacznym zmniejszeniem ryzyka udarów mózgu zakończonych i niezakończonych zgonem (ok. 30–40%), natomiast częstość incydentów wieńcowych jest również ograniczona, jednak w mniejszym stopniu (20%). Wydaje się, że leczenie powoduje znaczną redukcję zachorowalności na niewydolność serca.

W metaanalizie badań kontrolowanych placebo oceniano także osobno wpływ terapii lekami z różnych grup, choć trudno dokonać porównań między aktywnym leczeniem a stosowaniem placebo z powodu odmiennych różnic ciśnienia w różnych badaniach. Wynik całkowity wykazuje korzystny wpływ leku β -adrenolitycznego lub diuretyku tiazydowego jako leków pierwszego wyboru w zakresie chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także poszczególnych rodzajów incydentów. Korzystne efekty obserwowano jednak także po rozpoczęciu leczenia antagonistą wapnia lub inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) [292, 293].

Wykazanie korzystnych efektów obniżenia ciśnienia tętniczego sprawiło, że z przyczyn etycznych przestało być możliwe przeprowadzanie badań kontrolowanych placebo zgodnie ze schematem stosowanym do tej pory, czyli z nieleczoną grupą przyjmującą placebo. Z tego powodu w ostatnio przeprowadzanych badaniach oceniany lek porównywano z placebo u pacjentów już stosujących inne leki hipotensyjne. Badania te dostarczyły dodatkowych dowodów dotyczących korzystnego wpływu różnych leków hipotensyjnych, a także potwierdziły, że korzyść może być znaczna, nawet gdy redukcja ciśnienia jest niewielka, a ciśnienie tętnicze przed rozpoczęciem badania jest niższe od wartości odcięcia określających nadciśnienie tętnicze. W badaniu *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (głównie z powodu przebytego zawału serca) i z tego powodu leczonych zgodnie ze schematem wielolekowym podanie ramiprilu spowodowało niewielkie obniżenie ciśnienia tętniczego (skurczowego ciśnienia tętniczego o około 3 mm Hg) i jednocześnie wyraźną redukcję (–22%) występowania incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [300]. W badaniu *The Felodipine Event Reduction* (FEVER) porównywano lek z grupy antagonistów wapnia — felodipinę z placebo u pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze o umiarkowanym ryzyku, u których za pomocą pozostałych stosowanych leków obniżono ciśnienie do wartości poniżej 160/90 mm Hg [301]. W grupie leczonej felodipiną, w której ciśnienie tętnicze osiągnęło nieznacznie niższe wartości niż w grupie otrzymującej placebo (–3,5/–1,5 mm Hg), częstość wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych została istotnie obniżona o około 28%. W badaniu *The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in coronary Artery disease* (EUROPA) [302] u pacjentów z chorobą wieńcową (i przez to leczonych wieloma lekami) obniżenie ciśnienia tę-

tniczego (–5/–2 mm Hg) spowodowane zastosowaniem inhibitora ACE (perindopril z możliwością dodania indapamidu) miało w porównaniu z placebo korzystny niezależny od wartości ciśnienia tętniczego przed leczeniem wpływ na układ sercowo-naczyniowy. W badaniu *A Coronary disease Investigating Outcome with Nifedipine* (ACTION) u pacjentów z dławicą piersiową niewielki spadek ciśnienia tętniczego uzyskany przez zastosowanie poza innymi lekami nifedipiny o powolnym uwalnianiu także zmniejszył częstość incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo, chociaż obserwowano to tylko w jednej podgrupie osób z nadciśnieniem stwierdzonym przed leczeniem [303, 304]. Redukcję liczby incydentów sercowo-naczyniowych zanotowano także w badaniu CAMELOT, w którym dodanie amlodipiny do podstawowego leczenia pacjentów z chorobą wieńcową zmniejszyło ciśnienie tętnicze o niewiele mm Hg więcej niż placebo [305]. Co zaskakujące, w innym badaniu u pacjentów z chorobą wieńcową i podobnymi różnicami w zakresie ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE nie udało się wykazać korzyści w porównaniu z placebo [306].

W podobny sposób badano nowsze leki, należące do grupy antagonistów receptora angiotensynowego. W badaniu *The Study on Cognition and Prognosis* (SCOPE) [307] u pacjentów w starszym wieku (> 70 lat) z nadciśnieniem tętniczym antagonistą receptora angiotensynowego — kandesartan, często stosowany u chorych przyjmujących lek moczopędny, obniżył ciśnienie tętnicze nieznacznie bardziej niż placebo, także często stosowane u chorych poddanych konwencjonalnemu leczeniu opartemu na diuretyku (różnica 3,2/1,6 mm Hg), przy czym jednocześnie zaobserwowano istotną redukcję w zakresie liczby udarów niezakończonych zgonem. W badaniach *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL) i *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i nefropatią dodanie poza wielolekową terapią przeciwnadciśnieniową antagonisty receptora angiotensynowego — losartanu [308] i irbesartanu [309] zwolniło progresję choroby nerek (główny punkt końcowy), przy braku istotnego korzystnego wpływu na większość dodatkowych sercowo-naczyniowych punktów końcowych, do oceny których badania te jednak nie miały wystarczającej mocy. Po połączeniu obu tych badań w metaanalizie uzyskano jednak istotną redukcję chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie leczonej antagonistą receptora angiotensynowego [310]. Z tego powodu można podsumować, że obniżanie ciśnienia tętniczego przez zastosowanie antagonisty receptora angiotensynowego również jest korzystne.

4.3. Badania oparte na „twardych” punktach końcowych porównujące bardziej i mniej intensywne obniżenie ciśnienia tętniczego

Większość dostępnych informacji nadal opiera się na największym badaniu tego rodzaju, badaniu HOT [311], lecz dostępne są także dodatkowe dane z mniejszych badań, przeprowadzonych głównie u chorych na cukrzycę. W metaanalizach grupy *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists'* (BPLTT) uwzględniających dane z pięciu badań przeprowadzonych u około 22 000 pacjentów [292, 296] wykazano istotne korzyści z bardziej intensywnego obniżania ciśnienia tętniczego w zakresie udarów mózgu i incydentów sercowo-naczyniowych, zwłaszcza u chorych na cukrzycę. Dalszych informacji mogą dostarczyć ostatnio przeprowadzone badania kontrolowane placebo (*patrz* wyżej), w których w grupie otrzymującej placebo często stosowano nieco mniej intensywne leczenie przeciwnadciśnieniowe. Pewne pośrednie dowody mogą również pochodzić z badań takich, jak *Hypertension Detection and Follow-Up Program* (HDFP) [312], porównujących schematy aktywnego leczenia o różnej intensywności, w których wartości ciśnienia osiągnięte w poszczególnych badanych grupach były różne. Prawie zawsze niższym wartościom ciśnienia towarzyszył przynajmniej trend zmniejszenia częstości udarów mózgu (*patrz* część 4.4).

4.4. Badania oparte na „twardych” punktach końcowych porównujące różne schematy aktywnego leczenia

Po publikacji zaleceń ESH/ESC z 2003 roku grupa BPLTT [292] opublikowała dużą metaanalizę badań porównujących różne schematy leczenia [220, 222, 313–327]. Metaanaliza ta stanowi podstawę poniższego omówienia. W tej części publikacji zostaną też przedstawione wyniki nowszych badań niewłączonych do metaanalizy BPLTT i krytyczne omówienie niektórych problemów dotyczących wielu z tych badań i różnego rodzaju analiz [328, 329].

Wyniki tych badań dostarczają istotnych informacji na temat względnej skuteczności różnych klas leków przeciwnadciśnieniowych, jednak ich bezpośrednia interpretacja często jest trudna, ponieważ w różnych schematach leczenia często nie udaje się osiągnąć porównywalnych wartości ciśnienia tętniczego. Należy przyznać, że różnice są zwykle niewielkie, jednak nawet małe różnice ciśnienia tętniczego mogą spowodować wystąpienie dużych różnic w zakresie rokowania [273, 274], a statystyczne uwzględnienie tych różnic jest niedoskonałym sposobem niwelowania skutków niedopełnienia wymagań protokołu badania. Analizy metaregresji dostarczają

informacji uwzględniających różnice w wynikach działania hipotensyjnego, ale należy wziąć pod uwagę fakt, że homogenność badań ujętych w metaregresji jest jeszcze mniejsza niż homogenność badań uwzględnionych w klasycznej metaanalizie. W badaniach porównujących różne leki zestawia się schematy terapii, które jedynie rozpoczęto przy użyciu różnych leków, ponieważ pod koniec badania większość pacjentów po randomizacji stosuje leczenie skojarzone, z podobną dystrybucją leków w porównywanych grupach.

4.4.1. Antagoniści wapnia a diuretyki tiazydowe i β -adrenolityki

W ostatniej metaanalizie obejmującej 9 badań porównujących antagonistów wapnia z konwencjonalnie stosowanymi lekami wykorzystano dane dotyczące ponad 68 000 pacjentów [292]. Przy podobnej lub niewiele różniącej się redukcji ciśnienia tętniczego iloraz szans wyrażający korzyści związane z zastosowaniem antagonistów wapnia w porównaniu z lekami konwencjonalnymi był bliski jedności i nieistotny statystycznie dla śmiertelności całkowitej, sercowo-naczyniowej, wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych i zawałów serca. Stosowanie antagonistów wapnia zapewniało nieznacznie lepszą ochronę przed udarem mózgu, natomiast jego zdolność ochrony przed niewydolnością serca w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym była ograniczona. W oddzielnej analizie obejmującej pacjentów z cukrzycą i bez tej choroby uzyskano podobne wyniki [296]. Ostatnio wyniki badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) dostarczyły informacji na temat porównywalnej skuteczności leczenia rozpoczętego przy użyciu antagonisty wapnia (amlodipiny) lub leku stosowanego konwencjonalnie [330]. W badaniu *INternational VERapamil-SR Trandolapril Study* (INVEST), nieujętych w metaanalizie, u pacjentów z chorobą wieńcową, u których leczenie rozpoczęto antagonistą wapnia (werapamil, często kojarzony z inhibitorem ACE) lub β -adrenolitykiem (atenolol, często kojarzony z diuretykiem), również wykazano taką samą częstość incydentów sercowo-naczyniowych [331]. Leczenie oparte na stosowaniu amlodipiny spowodowało nieznacznie lepszą redukcję ciśnienia tętniczego z towarzyszącym istotnym zmniejszeniem częstości udarów mózgu oraz śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej. Pacjenci w badaniu ASCOT, podobnie jak w większości pozostałych badań, najczęściej byli także poddawani leczeniu skojarzonemu (antagonista wapnia z inhibitorem ACE *vs.* β -adrenolityk z diuretykiem tiazydowym).

4.4.2. Inhibitory ACE a diuretyki tiazydowe i β -adrenolityki

Mataanaliza grupy badaczy BPLTT zawierała 6 badań porównujących inhibitory ACE z diuretykami i β -adrenolitykami, obejmującymi około 47 000 pacjentów poddanych randomizacji [292]. Uśrednione ilorazy szans, wyrażające możliwe korzyści z zastosowania inhibitorów ACE w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym, były bardzo zbliżone do jedności i nieistotne statystycznie dla śmiertelności całkowitej, wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych, śmiertelności sercowo-naczyniowej i choroby wieńcowej. Zauważalne były jednak nieistotne statystycznie tendencje w kierunku mniej skutecznej ochrony podczas stosowania inhibitorów ACE, przynajmniej w zakresie udarów mózgu i niewydolności serca. W metaanalizie oceniającej osobno chorych na cukrzycę i pacjentów bez tej choroby zanotowano także nieistotne statystycznie różnice ilorazu szans dla śmiertelności całkowitej i z poszczególnych przyczyn sercowo-naczyniowych [296].

Należy wspomnieć, że wyniki badań porównujących inhibitory ACE z diuretykami nie zawsze były całkowicie spójne. W badaniu *Australian National Blood Pressure Study II (ANBP II)* [327] u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przydzielonych metodą randomizacji do grupy leczonej inhibitorem ACE wystąpiła mniejsza liczba incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z chorymi otrzymującymi diuretyki tiazydowe. Różnica była niewielka, wyraźna tylko u mężczyzn i istotna statystycznie tylko wtedy, gdy rozpatrywano także ponowne incydenty. Natomiast w badaniu *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* [322] u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przyjmujących diuretyk — chlortalidon wystąpiła podobna liczba zachorowań na chorobę wieńcową (główny punkt końcowy), jak u chorych przydzielonych metodą randomizacji do grupy otrzymującej inhibitor ACE — lisinopril, jednak niewydolność serca i udar mózgu istotnie rzadziej występowały u pacjentów leczonych środkiem moczopędnym (u których również redukcja ciśnienia tętniczego była większa).

4.4.3. Inhibitory ACE a antagoniści wapnia

Porównanie tych dwóch grup leków przeprowadzono w metaanalizie BPLTT na podstawie danych prawie 26 000 pacjentów z sześciu badań [292]. Wyniki te wykazują iloraz szans wyrażający względne korzyści obu schematów leczenia bliski jedności i nieistotny statystycznie dla wszystkich incydentów wieńcowych, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, śmier-

telności całkowitej, a także choroby wieńcowej. Zapobieganie udarowi mózgu było istotnie bardziej skuteczne w przypadku antagonistów wapnia, natomiast inhibitory ACE lepiej zapobiegały niewydolności serca.

4.4.4. Antagoniści receptora angiotensynowego a inne leki

W pięciu badaniach porównywano antagonistów receptora angiotensynowego z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Ponieważ leki, do których porównywano antagonistów receptora angiotensynowego, są różne, trudno stworzyć przy użyciu tych badań metaanalizę. W badaniu *Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE)* [332] u ponad 9000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cechami przerostu lewej komory w badaniu elektrokardiograficznym w takim samym stopniu obniżono średnie ciśnienie tętnicze w grupie leczonej losartanem, jak i w grupie otrzymującej β -adrenolityk — atenolol. W obserwacji trwającej ponad 5 lat u pacjentów leczonych losartanem zaobserwowano istotną statystycznie, 13-procentową redukcję częstości poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (główny punkt końcowy) oraz 25-procentową różnicę w zakresie występowania udaru mózgu przy braku różnic w częstości zawału serca. Istotną redukcję w zakresie udarów mózgu niezakończonych zgonem (mimo że nie były one głównym punktem końcowym) zaobserwowano także w badaniu *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)* u starszych chorych, u których stosowanie kandesartanu obniżyło ciśnienie tętnicze nieznacznie bardziej niż stosowanie placebo i standardowego leczenia [307]. W badaniu *Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention (MOSES)* [333] u około 1500 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i z chorobą naczyniowo-mózgową w wywiadzie porównywano leczenie rozpoczęte przy użyciu eprosartanu lub antagonisty wapnia — nitrendipiny. Podczas obserwacji trwającej średnio 2,5 roku, przy podobnym spadku ciśnienia tętniczego, incydenty sercowo-naczyniowe występowały istotnie rzadziej u chorych leczonych eprosartanem, natomiast częstość udarów mózgu okazała się zmniejszona tylko w przypadku, gdy brano pod uwagę także udary występujące powtórnie u tego samego pacjenta. W badaniu *JIKKEY HEART* [334], przeprowadzonym u ponad 3000 Japończyków chorych na nadciśnienie tętnicze, należących do grupy wysokiego ryzyka z powodu współistnienia choroby wieńcowej, niewydolności serca, cukrzycy lub licznych czynników ryzyka, dodanie walsartanu obniżyło ciśnienie tętnicze ze 139/81 mm Hg do 132/78 mm Hg. Podczas leczenia trwającego 3 lata obserwowano znaczną redukcję częstości udaru mózgu

(40%) w porównaniu z grupą, w której tylko nieznacznie wyższe wartości ciśnienia tętniczego (132/78 mm Hg) zostały osiągnięte przez dodanie leków innych niż antagoniści receptora angiotensynowego. W badaniu *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE) [335] ponad 15 000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym należących do grupy wysokiego ryzyka przydzielono losowo do grupy leczonej walsartanem lub do grupy otrzymującej antagonistę wapnia — amlodipinę. Podczas 5-letniej obserwacji pacjenci przyjmujący amlodipinę wykazywali nieznacznie niższe wartości ciśnienia tętniczego niż przyjmujący walsartan. Częstość incydentów sercowych i zgonów (główny punkt końcowy) nie różniła się istotnie w obu grupach, jednak w grupie przyjmującej amlodipinę wykazano istotną redukcję w zakresie występowania zawału serca i nieistotną statystycznie tendencję w kierunku rzadszego występowania udaru mózgu; ryzyko niewydolności serca wykazywało korzystny trend w grupie leczonej walsartanem. Dostępne dane w łącznej ocenie wykazały, że korzyści ze stosowania antagonistów receptora angiotensynowego w prewencji niewydolności serca są szczególnie wysokie u pacjentów z cukrzycą, jednak liczba takich badań jest niewielka [296].

Ostatnio wysunięto przypuszczenie, że antagoniści receptora angiotensynowego w mniejszym stopniu chronią przed zawałem serca niż inne leki przeciwnadciśnieniowe [336]. Nie potwierdzono tego jednak w ostatnio opublikowanych szczegółowych metaanalizach, w których częstość zawałów serca jest podobna do częstości obserwowanej podczas stosowania innych leków [337, 338]. Nie są dostępne bezpośrednie porównania korzystnych efektów terapii za pomocą antagonistów receptora angiotensynowego i inhibitorów ACE (grupa leków przeciwdziałających sercowo-naczyniowemu wpływowi układu renina–angiotensyna–aldosteron) w zakresie zarówno ogólnych, jak i szczegółowych wyników leczenia w nadciśnieniu tętniczym. Z tego powodu wyniki trwającego dużego badania, przeprowadzanego u chorych z nadciśnieniem tętniczym i z prawidłowymi wartościami ciśnienia, należącymi do grupy wysokiego ryzyka, przydzielonych metodą randomizacji do grupy leczonej ramiprilem lub telmisartanem (ONTARGET), będą bardzo istotne [339]. Porównawcze badania randomizowane w niewydolności serca lub u pacjentów po zawale serca z dysfunkcją lewej komory nie wykazały istotnych różnic w zakresie częstości udarów mózgu, głównych incydentów wieńcowych i niewydolności serca pod wpływem stosowania inhibitorów ACE w porównaniu z antagonistami receptora angiotensynowego [340–342]. Ostatnio w przeprowadzonej przez BPLTT analizie metaregresji

wskazano, że antagoniści receptora angiotensynowego charakteryzują się takim samym, zależnym od ciśnienia tętniczego, korzystnym wpływem na incydenty wieńcowe, jak inhibitory ACE, chociaż w przypadku inhibitorów ACE może występować niewielki wpływ niezależny od ciśnienia tętniczego [329].

4.4.5. Badania z zastosowaniem β -adrenolityków

Ostatnio podważano korzyści leczenia β -adrenolitykami w porównaniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi na podstawie wyników dwóch dużych badań randomizowanych — LIFE [332] i ASCOT [330] — w których wykazano przewagę antagonisty receptora angiotensynowego i antagonisty wapnia nad leczeniem rozpoczętym przy użyciu β -adrenolityku, przynajmniej w zakresie częstości udarów mózgu (LIFE) lub udarów mózgu i śmiertelności (ASCOT). Te dwa duże badania wpłynęły w dużym stopniu na ostatnio przeprowadzoną metaanalizę [343], na podstawie której stwierdzono, że rozpoczęcie leczenia β -adrenolitykiem w porównaniu z innymi lekami jest mniej korzystne w zakresie prewencji udaru mózgu, jednak nie w zakresie prewencji zawału serca i zmniejszenia śmiertelności. Na podstawie podobnej metaanalizy *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) w Wielkiej Brytanii zalecił, by stosować β -adrenolityki jako leki przeciwnadciśnieniowe czwartego wyboru [344]. Wnioski te należy traktować z uwagą, ale i krytycznie. Zarówno w badaniu LIFE, jak i ASCOT schemat leczenia zakładał wczesne zastosowanie terapii skojarzonej, więc ogromna większość pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej β -adrenolitykiem w rzeczywistości otrzymywała leczenie skojarzone β -adrenolitykiem i diuretykiem tiazydowym. Podobne połączenie leków często stosowano w grupie leczonej chlortalidonem w badaniu ALLHAT [322], w którym nie stwierdzono mniejszej skuteczności tego leczenia nawet w zakresie prewencji udaru mózgu. W badaniu INVEST [331] strategii leczniczej opartej na rozpoczęciu terapii β -adrenolitykiem, po którym u większości chorych dodano diuretyk tiazydowy, towarzyszyła podobna częstość zarówno wszystkich łącznie, jak i poszczególnych incydentów sercowo-naczyniowych, podobnie jak podczas leczenia rozpoczętego antagonistą wapnia — werapamillem, do którego następnie dodawano inhibitor ACE — trandolapril. W ostatniej metaanalizie wykazano, że leczenie β -adrenolitykiem istotnie zmniejszyło częstość udarów mózgu w porównaniu z placebo [297]. Sugeruje to, że mniejsze korzyści osiągnięte w leczeniu, w którym połączono β -adrenolityk z diuretykiem tiazydowym, zaobserwowane w badaniu ASCOT, przynajmniej częściowo wyni-

kają z mniejszej redukcji ciśnienia tętniczego [330], zwłaszcza centralnego [166], którą obserwowano w tym schemacie terapii.

Połączenie β -adrenolityku z diuretykiem tiazydowym wiąże się jednak z zaburzeniami metabolicznymi i ryzykiem rozwoju cukrzycy (*patrz* część 4.5.5) i u pacjentów z grupy ryzyka cukrzycy może być przeciwwskazane. Opisane powyżej metaanalizy badań dotyczących leczenia rozpoczętego β -adrenolitykiem [297, 343] dobrze ilustrują trudności występujące w wielu badaniach, w których stosowanie terapii skojarzonej utrudnia przypisanie korzyści lub szkód poszczególnym składnikom tego leczenia.

4.4.6. Wnioski

Wyniki porównawczych badań randomizowanych wskazują, że przy podobnej redukcji ciśnienia tętniczego różnice między poszczególnymi grupami leków w zakresie chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej są niewielkie, co podkreśla, że korzyść z leczenia w dużym stopniu zależy od samego obniżenia ciśnienia. Ponieważ w kilku badaniach klinicznych w obu analizowanych grupach nie udało się obniżyć ciśnienia tętniczego w takim samym stopniu, zastosowano analizę metaregresji, w której uwzględnia się różnice w osiągniętym ciśnieniu tętniczym. Mimo pewnych ograniczeń takiego podejścia, omówionych wcześniej, wszystkie wyniki analiz metaregresji [292, 328, 329] podkreślają ważną rolę obniżenia ciśnienia tętniczego dla wszystkich rodzajów incydentów oprócz niewydolności serca: przy każdej redukcji ciśnienia skurczowego o 10 mm Hg, niezależnie od zastosowanego leku, dochodzi do istotnego zmniejszenia liczby zarówno udarów mózgu, jak i incydentów wieńcowych [328, 329]. Te analizy metaregresji wskazują także, że niektóre leki przeciwnadciśnieniowe mogą się charakteryzować pewnymi korzystnymi działaniami niezależnymi od ciśnienia tętniczego (t.j. redukcją liczby incydentów mimo braku różnic w zakresie ciśnienia tętniczego) w odniesieniu do określonych rodzajów incydentów — antagoniści wapnia w przypadku udaru mózgu i inhibitory ACE w przypadku incydentów wieńcowych. Wpływ ten jest jednak zdecydowanie mniejszy (5–10%) niż zasadniczy wpływ ochronny spowodowany obniżeniem ciśnienia tętniczego. Z drugiej strony wyniki, zarówno poszczególnych badań, jak i ich metaanaliz [292, 296], ogólnie są zgodne, że antagoniści wapnia wykazują mniejsze działanie ochronne niż diuretyki/ β -adrenolityki, inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensynowego pod względem prewencji zachorowalności na niewydolność serca, niezależnie od możliwych różnic w zakresie ciśnie-

nia tętniczego. Należy zaznaczyć, że rozpoznanie nowych przypadków niewydolności serca bywa trudne, a podczas stosowania antagonistów wapnia może być dodatkowo utrudnione przez obrzęki kończyn dolnych spowodowane wazodylatacją. Z kolei diuretyki mogą nie zapobiegać nowo powstałej niewydolności serca, ale maskować jej objawy [3, 345, 346]. Spowodowało to, że w ostatnio przeprowadzonych badaniach, na przykład badaniu VALUE [335], za odpowiedni punkt końcowy uznano tylko hospitalizację z powodu niewydolności serca, przez co dostarczono bardziej przekonujących dowodów na ograniczony wpływ ochronny antagonistów wapnia w porównaniu z antagonistami receptora angiotensynowego w zakresie ujawniania się tej choroby. Należy przypuszczać, że w prewencji niewydolności serca istotne znaczenie mogą mieć efekty humoralne, na które odmienny wpływ mają różne leki przeciwnadciśnieniowe. Nawet w tym przypadku samo obniżenie ciśnienia prawdopodobnie odgrywa najistotniejszą rolę, ponieważ w badaniu ACTION u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową redukcja ciśnienia o 14,6/7,6 mm Hg w grupie otrzymującej nifedipinę o przedłużonym uwalnianiu wiązała się z 38-procentową redukcją częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu z placebo [304].

4.5. Badania randomizowane oparte na pośrednich punktach końcowych

Możliwość uzyskania klinicznie istotnych różnic w zakresie korzyści ze stosowania różnych grup leków przeciwnadciśnieniowych nie należy oceniać wyłącznie w badaniach opartych na liczbie incydentów. Subkliniczne uszkodzenia narządowe znacznie wyprzedzają wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych w przebiegu choroby układu sercowo-naczyniowego i mogą ustępować pod wpływem różnych działań poszczególnych leków przeciwnadciśnieniowych [274]. Z tego powodu poniżej omówiono badania randomizowane, w których są one punktami końcowymi.

4.5.1. Serce

W wielu badaniach oceniano wpływ różnych leków przeciwnadciśnieniowych na przerost lewej komory serca związany z nadciśnieniem tętniczym, oceniany w większości przez pomiar masy lewej komory w badaniu echokardiograficznym. Jednak tylko w nielicznych badaniach przestrzegano wystarczająco surowych kryteriów, aby dostarczyć wiarygodnych informacji. Ponieważ u pacjentów z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca badania

nie mogą być kontrolowane placebo, tylko trzeba porównywać różne rodzaje aktywnego leczenia: 1) trzeba włączyć dużą liczbę pacjentów, aby moc statystyczna badania była wystarczająco duża, w celu wykrycia prawdopodobnie niewielkich różnic między strategiami leczniczymi; 2) okres terapii musi wynosić co najmniej 9–12 miesięcy; 3) porównywane sposoby leczenia muszą spowodować taki sam spadek ciśnienia tętniczego oraz 4) jeśli badania nie są prowadzone metodą ślepej próby, należy podjąć specjalne środki ostrożności, aby uniknąć regresji do średniej oraz błędów odczytu [347, 348]. Z powodu ograniczeń wielu badań metaanalizy nie dostarczają niepodważalnych dowodów na zalety poszczególnych grup leków [349].

Bardziej wiarygodnych informacji dostarcza kilka dużych, odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych. Regresja masy lewej komory w trzech z nich [350–352] po leczeniu inhibitorem ACE (odpowiednio lisinopril, enalapril i fosinopril) i antagonistą wapnia (odpowiednio amlodipina, nifedipina i amlodipina) była taka sama. W jednym badaniu [347] wykazano taką samą regresję po leczeniu antagonistą receptora angiotensynowego (kandesartan) i inhibitorem ACE (enalapril), a następnie [353] taką samą regresję po leczeniu antagonistą wapnia (lacidipina) i β -adrenolitykiem (atenolol). W kilku badaniach [354–356] wykazano większą regresję po leczeniu kilkoma antagonistami receptora angiotensynowego (odpowiednio walsartan, irbesartan, losartan) niż β -adrenolitykiem (we wszystkich badaniach stosowano atenolol). Potwierdzono to w dużym echokardiograficznym podbadaniu badania LIFE (obejmującym 960 pacjentów), potwierdzającym istotnie większą redukcję przerostu lewej komory po stosowaniu losartanu niż atenololu [357]. W innych dwóch badaniach porównywano terapię skojarzoną inhibitorem ACE i diuretykiem podawanymi w stałych dawkach (perindopril–indapamid) z β -adrenolitykiem — atenololem lub inhibitorem ACE — enalapilem, jednak większa redukcja masy lewej komory wiązała się z większym obniżeniem ciśnienia tętniczego [358, 359] i istotnie korelowała z większą redukcją centralnego ciśnienia tętniczego [360]. Kolejnych informacji dostarczają dwa badania wykorzystujące rezonans magnetyczny do oceny masy lewej komory. W stosunkowo dużym badaniu [361] antagonistą aldosteronu — eplerenon był tak samo skuteczny jak inhibitor ACE — enalapril, a skojarzenie obu leków wykazywało jeszcze większą skuteczność niż każdy z nich stosowany osobno, przy czym redukcja ciśnienia tętniczego była większa). W mniejszym badaniu, porównującym antagonistę receptora angiotensynowego

— telmisartan z β -adrenolitykiem (o właściwościach blokowania receptorów α) — karwedilolem wykazano istotnie większą skuteczność telmisartanu przy podobnej redukcji ciśnienia w 24-godzinnym monitorowaniu (ABPM) [362].

Podsumowując, informacje pochodzące z odpowiednich badań wykazują, że obniżenie ciśnienia tętniczego przy użyciu jakiegokolwiek leku lub ich kombinacji może spowodować redukcję zwiększonej masy lewej komory, przy czym skuteczność stosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensynowego i antagonistów wapnia, a także prawdopodobnie antagonistów aldosteronu, wydaje się porównywalna, natomiast przynajmniej w przypadku antagonistów receptora angiotensynowego skuteczność regresji przerostu lewej komory była większa w porównaniu z β -adrenolitykami. W przypadku diuretyków w jednym badaniu o odpowiedniej mocy statystycznej [363] stwierdzono istotną skuteczność indapamidu. W tym samym badaniu wykazano także przewagę indapamidu nad inhibitorem ACE — enalapilem. Ponieważ było to jedyne badanie, w którym stosowanie inhibitora ACE nie zmniejszyło masy lewej komory, nie można wyciągnąć wniosków o porównawczej skuteczności diuretyków i inhibitorów ACE w zakresie regresji przerostu lewej komory.

W ostatnim badaniu uzyskano następane klinicznie istotne informacje: wyniki dwóch długoterminowych badań [353, 357] wykazały, że regresja przerostu lewej komory utrzymuje się w czasie (osiąga maksimum w zakresie 2–3 lat). W dużym badaniu LIFE wykazano, że zmniejszenie masy lewej komory spowodowana leczeniem jest istotnie statystycznie i niezależnie związana z redukcją liczby głównych incydentów sercowo-naczyniowych, udaru mózgu, a także śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności ogólnej [57], co potwierdziły wyniki uzyskane w innych długoterminowych badaniach obserwacyjnych [61, 364, 365].

Zainteresowanie włóknieniem jako składową przerostu lewej komory rozpoczęło się wraz z dostępem do nieinwazyjnych metod jego badania. Dwa ostatnie randomizowane badania kontrolowane, dotyczące regresji przerostu lewej komory [347, 356], ponownie oceniono echokardiograficznie za pomocą tkankowej analizy odbicia (*echoreflexivity*) i okazało się, że antagonistą receptora angiotensynowego — losartan charakteryzuje się większą skutecznością niż β -adrenolityk — atenolol [219] w zakresie zmniejszenia ocenianego tą metodą wskaźnika włóknienia mięśnia sercowego [217, 366]. Inny antagonistą receptora angiotensynowego, kandesartan, oceniany za pomocą tego samego wskaźnika, okazał się podobnie skuteczny jak inhibitor ACE — enalapril [367].

W jednym z badań [219] biochemiczne wskaźniki włóknienia, czyli propeptyd prokolagenu typu I i III, ulegały zmianie świadczącej o zmniejszeniu zawartości kolagenu u pacjentów przyjmujących losartan, jednak nie stwierdzono tego w przypadku stosowania atenololu. Jednak w innym badaniu tych wyników nie potwierdzono [368]. W dwóch badaniach porównawczych stężenie peptydu natriuretycznego zmniejszyło się po leczeniu losartanem, natomiast zwiększyło po terapii atenolem [356, 369], co sugeruje odwrotny wpływ na podatność lewej komory.

Niektóre dowody na odmienny wpływ różnych leków przeciwnadciśnieniowych na przerost lewej komory pochodzą także z badań elektrokardiograficznych. W badaniu LIFE wykazano, że w zakresie indukcji regresji elektrokardiograficznych wskaźników przerostu lewej komory losartan charakteryzował się większą skutecznością niż atenolol [370]. Podobne wyniki uzyskano w podbadaniu echokardiograficznym [357]. Niższe wartości elektrokardiograficznych wskaźników przerostu istotnie statystycznie wiązały się z niższą chorobowością i śmiertelnością sercowo-naczyniową [195]. W dwóch mniejszych badaniach inny antagonist receptoru angiotensynowego, irbesartan, także charakteryzował się większą skutecznością niż atenolol w zakresie elektrokardiograficznych wskaźników przerostu lewej komory [371], a inhibitor ACE — enalapril okazał się bardziej skuteczny niż antagonist wapnia — nisoldipina [372].

Znacznie mniej wiadomo na temat porównawczego wpływu różnych schematów leczenia przeciwnadciśnieniowego na często występujące u pacjentów z nadciśnieniem zaburzenia rozkurczu, nie zawsze współistniejące z przerostem komory [210]. W dwóch badaniach, w których wykazano większą redukcję masy lewej komory w przypadku stosowania antagonisty receptora angiotensynowego (losartan, irbesartan) niż atenololu, nie wykazano różnic w zakresie wpływu porównywanych leków na echokardiograficzne wskaźniki funkcji rozkurczowej [356, 373], ale w żadnym z nich obecność tych zaburzeń nie była warunkiem włączenia pacjenta do badania. Obecnie trwają duże badania kliniczne, w których dysfunkcja rozkurczowa jest głównym punktem końcowym.

Ostatnio skupiono uwagę na echokardiograficznej ocenie wymiarów lewego przedsionka, które często korelują z przerostem lewej komory [374] i stanowią wskaźnik incydentów sercowo-naczyniowych [375], co jest zgodne z wynikami coraz liczniejszych badań, w których stwierdzono zróżnicowany wpływ leków przeciwnadciśnieniowych na rozwój migotania przedsionków [376]. W dwóch dużych badaniach dotyczących nadciśnienia tętniczego [377, 378] wykazano, że antagoniści receptora angiotensynowego

— losartan i walsartan — wiążą się z rzadszymi przypadkami nowo rozpoznanego migotania przedsionków niż β -adrenolityk — atenolol i antagonist wapnia — amlodipina. Mniejszą zachorowalność na migotanie przedsionków obserwowano także w trzech badaniach dotyczących niewydolności serca, w których inhibitor ACE — enalapril [379] lub leki z grupy antagonistów receptora angiotensynowego — kandesartan [380] i walsartan [381] porównywano z placebo jako leczenie dołączone do innych leków. W badaniu LIFE obniżona zachorowalność na migotanie przedsionków korelowała z regresją przerostu lewej komory [382]. W mniejszych badaniach oceniano wpływ antagonistów receptora angiotensynowego na nawracające migotanie przedsionków u pacjentów z uprzednio stwierdzanymi epizodami arytmii. Wykazano korzystny wpływ irbesartanu w porównaniu z placebo [383] i losartanu w porównaniu z amlodipiną [384], przy czym w obu przypadkach leki dodawano do terapii amiodaronem. Istnieją więc silne dowody dotyczące nowych przypadków migotania przedsionków i słabsze dowody dotyczące nawrotów migotania przedsionków na korzyść wpływu antagonistów receptora angiotensynowego w porównaniu z β -adrenolitykami, antagonistami wapnia i placebo. Nie istnieją dane porównujące antagonistów receptora angiotensynowego z inhibitorami ACE. Więcej informacji w tym zakresie mogą dostarczyć trwające badania [385].

4.5.2. Ściany tętnic i miażdżycy

Trudno jest przeprowadzić metaanalizy randomizowanych badań wykorzystujących grubość kompleksu *intima-media* tętnicy szyjnej jako punkt końcowy [386], ponieważ istnieją znaczące różnice między badaniami — niektóre z nich mają niewystarczającą moc statystyczną, aby wykazać małe różnice między trudnymi pomiarami, w innych nie stosowano kontroli wewnętrznych w celu uniknięcia błędów odczytu i regresji do średniej. Badania, w których ocena tętnicy szyjnej wspólnej stanowiła punkt końcowy (wskaźnik przerostu naczyniowego), trudno analizować wspólnie z tymi, w których wykorzystywano złożony punkt końcowy oceniający rozwidlenie i/lub tętnicę szyjną wewnętrzną (bardziej wiarygodny wskaźnik miażdżycy).

W odniesieniu do tętnicy szyjnej wspólnej, w trzech badaniach porównujących aktywne leczenie ze stosowaniem placebo nie wykazano większej skuteczności inhibitorów ACE [387, 388] ani β -adrenolityków [389]. Porównując różne schematy leczenia przeciwnadciśnieniowego, stwierdzono brak różnic w zakresie wpływu inhibitorów ACE i diuretyków tiazydowych [390], a także wyższą skuteczność różnych antagonistów wapnia niż odpowiednio — diuretyku tia-

zydowego [391], β -adrenolityku [220, 221] i inhibitora ACE [392]. Obecne dowody wskazują, że antagoniści wapnia mogą korzystniej wpływać na pogrubienie tętnicy szyjnej związane z nadciśnieniem tętniczym (przypuszczalnie przerost) niż inne leki przeciwnadciśnieniowe.

W przypadku złożonego punktu końcowego obejmującego pogrubienia kompleksu *intima-media* tętnicy szyjnej, z uwzględnieniem rozwidlenia i/lub tętnicy szyjnej wewnętrznej (prawdopodobnego wskaźnika miażdżycy), w badaniach kontrolowanych placebo wykazano większą skuteczność aktywnego leczenia antagonistą wapnia [393], inhibitorem ACE [394] i β -adrenolitykiem [389], wskazując na możliwy przeciwmiażdżycowy wpływ obniżania ciśnienia tętniczego. Porównując różne schematy leczenia przeciwnadciśnieniowego przy osiągnięciu takich samych wartości ciśnienia tętniczego, wykazano także lepsze efekty z zastosowania antagonistów wapnia niż odpowiednio: hydrochlorotiazydu [395], chlortalidonu [222] i atenololu [220, 221]. Ostatnio w przeprowadzonych badaniach dowiedziano także większej skuteczności inhibitora ACE niż diuretyku tiazydowego [390]. W badaniu *European Lacidipine Study on Atherosclerosis* (ELSA) [220, 221], w którym stosowano lacidipinę, wykazano także wolniejszą progresję pogrubienia kompleksu *intima-media* tętnicy szyjnej i szybszą regresję liczby blaszek miażdżycowych w porównaniu z podawaniem atenololu. Struktura ściany tętnicy szyjnej oceniana metodą *echoreflexivity*, odpowiadającą badaniu histologicznemu, [396] nie wykazała jednak istotnych różnic między lacidipiną a atenololem [397]. Podsumowując, wydaje się, że są wystarczające dowody na to, aby wyciągnąć wnioski, że progresję zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych można opóźnić przez obniżanie ciśnienia tętniczego, a antagoniści wapnia wykazują większą skuteczność niż diuretyki i β -adrenolityki, natomiast inhibitory ACE — większą skuteczność niż diuretyki.

Chociaż ocenę prędkości fali tętna uznaje się za skuteczną metodę oceny podatności dużych tętnic, nie ma dostatecznej liczby badań oceniających zarówno wpływ terapii przeciwnadciśnieniowej w ogóle, jak i różnych schematów leczenia przeciwnadciśnieniowego na ten parametr naczyniowy. Wiele przeprowadzonych badań było małych, niemożliwych do porównania lub nierandomizowanych i trudno wyciągnąć wnioski, czy opisywany spadek prędkości fali tętna (a w związku z tym sztywności) był spowodowany obniżeniem ciśnienia tętniczego, określonych właściwości zastosowanych leków czy regresją do średniej.

W kilku małych, kontrolowanych placebo, względnie krótkich (trwających tylko kilka tygodni) badaniach stwierdzono, że kilka leków przeciwnadciś-

nieniowych może korzystnie wpływać na prędkość fali tętna [398], jednak obserwowany spadek może również wynikać z redukcji ciśnienia tętniczego. Wniosek ten potwierdzono w ostatnio przeprowadzonym badaniu zróżnicowanej pod względem intensywności terapii hipotensyjnej, w którym istotną redukcję prędkości fali tętna zaobserwowano jedynie w grupie leczonej bardziej intensywnie [399]. Nadal nie wiadomo, czy różne leki wywierają różny wpływ. W czterech badaniach porównawczych uzyskano sprzeczne wyniki [400–403], prawdopodobnie z powodu niewystarczającej mocy statystycznej każdego z nich.

4.5.3. Mózg i funkcje poznawcze

Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym i zaburzenia funkcji poznawczych jako punkty końcowe przyjęto w niewielu randomizowanych badaniach dotyczących terapii przeciwnadciśnieniowej [404]. W niewielkim badaniu dodatkowym przeprowadzonym w ramach badania PROGRESS oceniano wpływ obniżenia ciśnienia tętniczego na progresję zmian w istocie białej (obrazowanie metodą MRI) i wykazano istotną redukcję średniej całkowitej objętości nowych zmian w grupie, w której obniżenie ciśnienia tętniczego pod wpływem leczenia perindoprilem i indapamidem było o 11/4 mm Hg większe niż pod wpływem placebo [405].

Przedmiotem ostatnio przeprowadzonej metaanalizy były badania, w których punktem końcowym były oceniane funkcje poznawcze [406]. W trzech badaniach obejmujących 13 143 pacjentów, w których do oceny funkcji poznawczych stosowano test *Mini Mental State Evaluation* (MMSE) [283, 407, 408], wykazano niewielką, jednak statystycznie istotną poprawę przy różnicy ciśnienia (w porównaniu z placebo) wynoszącej $-4,8/-2,6$ mm Hg. W pięciu badaniach obejmujących 717 chorych, oceniających wpływ redukcji ciśnienia tętniczego w teście pamięci logicznej [409–413], stwierdzono, że obniżenie ciśnienia tętniczego o 3,2/1,5 mm Hg (w porównaniu z placebo) wiązało się z istotnie lepszym wynikiem zarówno w zakresie pamięci świeżej, jak i długotrwałej. Z drugiej strony w czterech badaniach randomizowanych dotyczących 2396 pacjentów [409–412, 414], w których analizowano możliwości percepcyjne i kojarzenie, stwierdzono, że redukcja średniego ciśnienia, wynosząca 17,1/7,0 mm Hg wiązała się z nieznacznym, jednak statystycznie istotnym pogorszeniem wyniku testu. Z tego powodu wydaje się, że obniżenie ciśnienia tętniczego może poprawić wynik w przesiewowych testach w kierunku demencji i oceny pamięci, co potwierdza korzyści z leczenia przeciwnadciśnieniowego w zakresie chorobowości naczyniowo-mózgowej.

Jednak wyniki w zakresie możliwości percepcyjnych i zdolności uczenia się mogą się nie poprawić po obniżeniu ciśnienia, co sugeruje, że różne funkcje poznawcze mogą się znajdować pod wpływem różnych czynników. Należy podkreślić, że badania, w których wykazano brak korzyści w zakresie percepcji i uczenia się, wiązały się z dużo większą redukcją ciśnienia tętniczego, przez co nie można wykluczyć wpływu krzywej „J” [406].

W wielu badaniach oceniających funkcje poznawcze porównywano aktywne leki przeciwnadciśnieniowe z placebo, jednak istnieje niewiele badań porównujących poszczególne rodzaje terapii hipotensyjnej. Z tego powodu nie ma dowodów, czy stosowanie pewnych leków przeciwnadciśnieniowych jest korzystniejsze niż stosowanie innych w zakresie zachowywania lub poprawy funkcji poznawczych. Należy jednak wspomnieć, że w jedynym kontrolowanym placebo badaniu, w którym stwierdzono istotną redukcję liczby przypadków demencji, stosowano antagonistę wapnia — nitrendipinę [275, 407].

4.5.4. Funkcja i choroba nerek

Wpływ leczenia przeciwnadciśnieniowego na różne nerkowe punkty końcowe, na przykład mikroalbuminurię czy białkomocz, szybkość przesączania kłębuszkowego i krańcową niewydolność nerek w różnych chorobach, takich jak: cukrzyca, nefropatia cukrzycowa, choroby nerek niezwiązane z cukrzycą lub nadciśnienie tętnicze, oceniano w wielu randomizowanych badaniach. Z powodu różnych zaburzeń klinicznych i różnych przyjętych punktów końcowych oraz rozmiarów i mocy statystycznej badań zagadnienie to nie najlepiej nadaje się do ujęcia w metaanalizie, co potwierdzono w dyskusji wywołanej przez ostatnio przeprowadzoną metaanalizę [415–417]. Prawdopodobnie najlepiej jest przeprowadzić krytyczną i wybiórczą analizę dostępnych danych [418, 419].

Najważniejszym pytaniem jest, czy w przypadku choroby nerek bardziej rygorystyczny cel terapii przeciwnadciśnieniowej niż w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym, tj. raczej poniżej 130/80 mm Hg niż poniżej 140/90 mm Hg, pozwala na lepsze zachowanie funkcji nerek. Chociaż takie są zalecenia wszystkich aktualnych wytycznych [3, 30, 420], to należy wiedzieć, że dowody pochodzące z badań, w których losowo włączano pacjentów z chorobą nerek do grup o różnej intensywności obniżania ciśnienia tętniczego, są nieliczne. Dowody oparto głównie na badaniu MDRD o długim czasie obserwacji [421], w którym wykazano istotnie mniejszą liczbę przypadków schyłkowej niewydolności nerek u pacjentów z chorobami nerek w większości niezwiązanymi z cukrzycą, których losowo wybrano do grupy, w której

średnie ciśnienie tętnicze należało obniżyć poniżej 92 mm Hg (czyli < 120/80 mm Hg), niż w grupie, w której średnie ciśnienie tętnicze należało obniżyć poniżej 107 mm Hg (< 140/90 mm Hg). W innych badaniach randomizacja do grup z tak określonymi celami leczenia u pacjentów z niecukrzycowymi chorobami nerek [318] lub z cukrzycą [422] nie wiązała się jednak z lepszym zachowaniem funkcji nerek niż randomizacja do grup, w których docelowe wartości ciśnienia tętniczego były wyższe. W późniejszym badaniu obejmującym pacjentów z cukrzycą z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego obniżenie ciśnienia poniżej 120/80 mm Hg dzięki stosowaniu walsartanu nie miało większego wpływu na klirens kreatyniny niż mniej intensywne leczenie pozwalające osiągnąć wartości ciśnienia tętniczego nieznacznie powyżej 120/80 mm Hg. Jednak bardziej intensywne leczenie korzystnie wpływało na wydalanie białka z moczem [423]. W innym badaniu w nefropatii niezwiązanej z cukrzycą większe obniżenie ciśnienia przez dodanie antagonisty wapnia do inhibitora ACE [424] nie spowodowało dalszej redukcji częstości rozpoznawania schyłkowej niewydolności nerek i białkomoczu. Korzystne dane z badania MDRD potwierdzono analizami, co prawda retrospektywnymi i obserwacyjnymi, obejmującymi badanie IDNT [425] oraz 11 badań u pacjentów z niecukrzycowymi chorobami nerek, które wykazały, że redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego przynajmniej do 120 mm Hg może przynieść korzyści [426]. Dyskusja na temat docelowych wartości ciśnienia pozwalających na zachowanie funkcji nerek może być niepotrzebna ze względu na dostępne dowody na korzyści z intensywnej redukcji ciśnienia tętniczego u tych pacjentów (skurczowego ciśnienia nawet < 130 mm Hg i rozkurczowego ciśnienia < 80 mm Hg), przynajmniej w zakresie incydentów sercowo-naczyniowych [311, 422, 427–429].

Właściwości nefroprotektoryjne różnych leków przeciwnadciśnieniowych, szczególnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensynowego, oceniano w wielu randomizowanych badaniach. W kilku badaniach kontrolowanych placebo wykazano, że antagoniści receptora angiotensynowego, inhibitory ACE oraz skojarzenie małych dawek inhibitora ACE z diuretykiem opóźnia wystąpienie krańcowej niewydolności nerek lub istotny wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, a także redukuje lub zapobiega mikroalbuminurii lub białkomoczowi, zarówno u pacjentów z nefropatią cukrzycową, jak i niecukrzycową [308, 309, 428, 430–435]. Zmniejszenie białkomoczu w porównaniu z placebo zaobserwowano także w przypadku stosowania spironolaktonu [436]. We wszystkich powyższych badaniach kontrolowanych placebo, poza jednym [430], wpływ

aktywnego leczenia na nerki wiązał się z nieznacznie większą redukcją ciśnienia tętniczego, która może być przynajmniej częściowo za ten wpływ odpowiedzialna. W badaniu Syst-Eur [437] wykazano, że także antagonistą wapnia (nitrendipina) pozwala lepiej ochraniać funkcję nerek niż placebo.

Porównanie różnych schematów aktywnego leczenia przyniosło mniej jednoznaczne wyniki. W badaniu obejmującym pacjentów z nefropatią cukrzycową [309] i badaniu dotyczącym pacjentów z nefropatią niezwiązaną z cukrzycą, z białkomoczem [317] wykazano przewagę antagonisty receptora angiotensynowego oraz inhibitora ACE nad antagonistą wapnia w opóźnianiu rozwoju schyłkowej niewydolności nerek i istotnego wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy. Jednak w subanalizie *post-hoc* badania ALLHAT, przeprowadzonej u pacjentów z obniżoną funkcją nerek na początku badania (nie oceniano białkomoczu), wykazano porównywalnie częste występowanie tych punktów końcowych u osób leczonych diuretykiem, antagonistą wapnia i inhibitorem ACE [438]. W badaniach dotyczących zmian w szybkości przesączania kłębuszkowego uzyskano także niespójne wyniki. Tylko w jednym stwierdzono istotnie mniejszy spadek po zastosowaniu inhibitora ACE niż po leczeniu β -adrenolitykiem lub antagonistą wapnia [317, 318], natomiast w innych badaniach nie wykazano różnego wpływu inhibitorów ACE w porównaniu z antagonistą wapnia [319, 422] lub β -adrenolitykiem [316] lub antagonistą receptora angiotensynowego [439] oraz antagonistą wapnia i diuretykiem [438]. Porównywalny wpływ antagonisty wapnia i diuretyku wykazano także w innym badaniu [322].

Uzyskano bardziej jednorodne wyniki, badając wpływ różnych schematów leczenia przeciwnadciśnieniowego na mikroalbuminurię i białkomocz. Leki z grupy antagonistów receptora angiotensynowego charakteryzowały się większą skutecznością w zakresie redukcji utraty białka z moczem niż β -adrenolityk [440], antagonistą wapnia [441] lub diuretyk tiazydowy [442], antagonistą aldosteronu cechował się większą skutecznością niż antagonistą wapnia [443], a inhibitor ACE — także w porównaniu z antagonistą wapnia [432]. Należy jednak wspomnieć o istniejących rozbieżnościach w wynikach, ponieważ w trzech badaniach [319, 422, 444] inhibitory ACE były tak samo skuteczne jak antagoniści wapnia lub, w innym badaniu, jak diuretyk [445].

W kilku interesujących, ostatnio przeprowadzonych badaniach porównywano efekt leczenia skojarzonego antagonistą receptora angiotensynowego z inhibitorem ACE z monoterapią. W badaniu COOPERATE zaobserwowano zwolnienie tempa

progresji nefropatii niezwiązanej z cukrzycą po zastosowaniu leczenia skojarzonego w porównaniu z terapią każdym z leków osobno, przy braku różnic ciśnienia tętniczego między grupami [446]. W innych badaniach wykazano większe zmniejszenie białkomoczu po zastosowaniu leczenia skojarzonego, co jednak wiązało się ze znacznie większą redukcją ciśnienia tętniczego [447, 448]. Jednak po dostosowaniu dawki inhibitora ACE, aby osiągnąć podobny spadek ciśnienia jak w przypadku leczenia skojarzonego, nie obserwowano różnic w zakresie redukcji białkomoczu [449]. Dostępne badania ujęto w przeprowadzonej ostatnio metaanalizie [450], w której potwierdzono lepsze hamowanie progresji białkomoczu pod wpływem leczenia skojarzonego, związanego z większym obniżeniem ciśnienia tętniczego. Z drugiej strony, wyniki dwóch małych badań sugerują, że bardzo duże dawki antagonistów receptora angiotensynowego mogą wywoływać istotnie większe działanie redukujące białkomocz niż dawki standardowe bez zwiększenia działania hipotensyjnego [451, 452]. Wyniki te należy potwierdzić w większych badaniach.

4.5.5. Nowe przypadki cukrzycy

Cukrzyca i nadciśnienie tętnicze często są ze sobą związane [453], a ich współistnienie ma niekorzystne konsekwencje [454]. Świadomość faktu, że pewne leki przeciwnadciśnieniowe mogą wywoływać niepożądany wpływ metaboliczny spowodowała podjęcie badań (często *post-hoc*) dotyczących częstości ujawniania się nowych przypadków cukrzycy w próbach klinicznych dotyczących leczenia hipotensyjnego [455]. Prawie we wszystkich badaniach na temat terapii przeciwnadciśnieniowej, w których oceniano nowe przypadki cukrzycy, jako punkt końcowy wykazano istotnie większą ich liczbę u pacjentów przyjmujących diuretyki i/lub β -adrenolityki w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitorami ACE [313, 327, 322, 456], antagonistami receptora angiotensynowego [307, 332, 457] oraz antagonistami wapnia [315, 321, 322, 331]. Ostatnio wykazano istotnie mniej nowych przypadków cukrzycy podczas leczenia antagonistami receptora angiotensynowego [335] i inhibitorami ACE [322] niż antagonistami wapnia. Trudno wnioskować, czy leki działające na system renina–angiotensyna–aldosteron wywołują rzeczywiste działanie przeciwcukrzycowe, czy po prostu nie wykazują działania prodiabetogennego, którym cechują się β -adrenolityki i diuretyki oraz, w mniejszym stopniu, antagoniści wapnia [455, 458]. W badaniu *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP), jedynym kontrolowanym placebo badaniem oceniającym wpływ leczenia przeciwnadciśnieniowego na nowe przypadki cukrzycy, ostatnio opisano

większą liczbę nowych przypadków cukrzycy w grupie aktywnie leczonej (diuretykiem i często β -adrenolitykiem) [459]. Podobnych obserwacji dokonano w badaniu *Medical Research Council* (MRC) u starszych osób [288] według ostatnio przeprowadzonej metaanalizy [460], w której stwierdzono mniej nowych przypadków cukrzycy w grupie otrzymującej placebo niż w grupach leczonych β -adrenolitykiem lub diuretykiem. W innych badaniach kontrolowanych placebo, dotyczących zaburzeń innych niż nadciśnienie (wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, przewlekła niewydolność serca), wykazano również mniejszą liczbę nowych przypadków cukrzycy u chorych leczonych inhibitorami ACE [306, 461, 462] lub antagonistami receptora angiotensynowego [463] niż w grupie stosującej placebo, jednak we wszystkich tych badaniach zarówno placebo, jak i aktywne leczenie dodawano do terapii wielolekowej, w której β -adrenolityki i diuretyki dominowały na początku leczenia, a ich stosowanie mogło się zmieniać w różnym stopniu podczas badania. Ten sam czynnik utrudnia interpretację ostatnich wyników negatywnych w badaniu *Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication* (DREAM) [464] — podanie pacjentom z upośledzoną tolerancją glukozy ramiprilu nie wiązało się z mniejszą liczbą nowych przypadków cukrzycy niż podanie placebo. Jednak u prawie połowy uczestników badania DREAM występowało nadciśnienie tętnicze, a u 1/3 — dyslipidemia. Wielu z tych chorych otrzymywało różne rodzaje leków przeciwnadciśnieniowych i hipolipemizujących. W ostatnio wykonanej metaanalizie obejmującej 22 badania przeprowadzone u ponad 160 000 uczestników [460], obliczono, że związek stosowania leków przeciwnadciśnieniowych z nowymi przypadkami cukrzycy jest najmniejszy w przypadku antagonistów receptora angiotensynowego i inhibitorów ACE, następnie antagonistów wapnia i placebo, a największy w przypadku stosowania β -adrenolityków i diuretyków.

Sugerowano, że nowo rozpoznana cukrzyca, związana z leczeniem, może nie mieć takiego samego negatywnego wpływu prognostycznego, co cukrzyca występująca „spontanicznie”. Założenie to opiera się na następującej obserwacji: w czasie kontrolowanych badań klinicznych pacjenci, u których po leczeniu rozwinęła się cukrzyca, nie wykazywali się większą chorobowością niż pacjenci z nowo rozpoznaną cukrzycą [322]. Wiadomo jednak, że powikłania sercowo-naczyniowe występują po dłuższym okresie od ujawnienia się cukrzycy (> 10 lat) [465] niż trwanie kontrolowanych randomizowanych badań klinicznych. W dłuższej trwających badaniach obserwacyjnych (16–30 lat) wykazano istotnie większą

częstość powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów, u których podczas leczenia przeciwnadciśnieniowego, głównie β -adrenolitykiem lub diuretykiem, pojawiła się cukrzyca [466–470]. Wyjątek stanowi 14-letnia obserwacja badania SHEP [459], podczas której wśród nowych przypadków cukrzycy występujących u aktywnie leczonych chorych (chlortalidon i dodatkowo ewentualnie atenolol) nie zaobserwowano zwiększonej śmiertelności. Ograniczeniem powyższych długoterminowych badań jest fakt, że nie oceniano w nich mikroangiopatycznych punktów końcowych, czyli powikłań związanych głównie z hiperglikemią. Ponadto, w badaniach długoterminowych obserwacji nie można prowadzić w sposób kontrolowany i występowanie czynników zaburzających wyniki może być częste i nieznanne. Z tego powodu stwierdzenie, że rokowanie w cukrzycy wywołanej leczeniem w porównaniu z rokowaniem w cukrzycy „spontanicznej” może być różne, wydaje się niemożliwe do potwierdzenia lub odrzucenia. Wobec braku dowodów na brak szkodliwości, wzrost zachorowalności na cukrzycę z powodu stosowania niektórych leków przeciwnadciśnieniowych, który obecnie wywołuje dyskusję, nie może być zlekceważony.

5. Leczenie

5.1. Kiedy rozpoczynać leczenie hipotensyjne?

Decyzja o rozpoczęciu leczenia hipotensyjnego powinna być uzależniona od dwóch kryteriów, czyli (1) wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w tabeli I; oraz (2) całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Ilustruje to rycina 2.

Wszyscy pacjenci, u których powtarzane pomiary ciśnienia tętniczego jednoznacznie wskazują na nadciśnienie stopnia 2. lub 3., są niewątpliwymi kandydatami do leczenia hipotensyjnego, ponieważ, jak przedstawiono szczegółowo w zaleceniach ESH/ESC z 2003 roku [3], w wielu próbach klinicznych kontrolowanych placebo jednoznacznie wykazano, że u pacjentów z takim ciśnieniem jego obniżenie zmniejsza chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych niezależnie od początkowego całkowitego ryzyka (tj. tego, czy jest ono umiarkowane, wysokie czy bardzo wysokie) [10, 23, 292, 471]. Trzeba natomiast przyznać, że nie ma tak wielu dowodów korzyści z leczenia nadciśnienia stopnia 1., ponieważ nie przeprowadzono żadnych prób klinicznych, które zostałyby zaplanowane w celu oceny tej kwestii. Ostatnio w badaniu FEVER stwierdzono jednak ochronny efekt obniżania ciśnienia skurczowego do wartości poniżej 140 mm Hg

Ciśnienie tętnicze [mm Hg]					
Inne czynniki ryzyka, powikłania narządowe lub choroby	Przeważające (SBP 120–129 lub DBP 80–84)	Wysokie przeważające (SBP 130–139 lub DBP 85–89)	Nadciśnienie stopnia 1. (SBP 140–159 lub DBP 90–99)	Nadciśnienie stopnia 2. (SBP 160–179 lub DBP 100–109)	Nadciśnienie stopnia 3. (SBP \geq 180 lub DBP \geq 110)
Bez innych czynników ryzyka	Bez interwencji dotyczącej BP	Bez interwencji dotyczącej BP	Zmiany stylu życia przez kilka miesięcy, a następnie farmakoterapia, jeżeli nie uzyskano kontroli BP	Zmiany stylu życia przez kilka tygodni, a następnie farmakoterapia, jeżeli nie uzyskano kontroli BP	Zmiany stylu życia + natychmiastowa farmakoterapia
1–2 czynniki ryzyka	Zmiany stylu życia	Zmiany stylu życia	Zmiany stylu życia przez kilka tygodni, a następnie farmakoterapia, jeżeli nie uzyskano kontroli BP	Zmiany stylu życia przez kilka tygodni, a następnie farmakoterapia, jeżeli nie uzyskano kontroli BP	Zmiany stylu życia + natychmiastowa farmakoterapia
\geq 3 czynniki ryzyka, zespół metaboliczny lub powikłania narządowe	Zmiany stylu życia	Zmiany stylu życia, rozważyć farmakoterapię	Zmiany stylu życia + farmakoterapia	Zmiany stylu życia + farmakoterapia	Zmiany stylu życia + natychmiastowa farmakoterapia
Cukrzyca	Zmiany stylu życia	Zmiany stylu życia + farmakoterapia	Zmiany stylu życia + farmakoterapia	Zmiany stylu życia + farmakoterapia	Zmiany stylu życia + natychmiastowa farmakoterapia
Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego lub choroba nerek	Zmiany stylu życia + natychmiastowa farmakoterapia	Zmiany stylu życia + natychmiastowa farmakoterapia	Zmiany stylu życia + natychmiastowa farmakoterapia	Zmiany stylu życia + natychmiastowa farmakoterapia	Zmiany stylu życia + natychmiastowa farmakoterapia

BP, blood pressure, ciśnienie tętnicze, DBP, diastolic blood pressure, rozkurczowe ciśnienie tętnicze, SBP, systolic blood pressure, skurczowe ciśnienie tętnicze

Rycina 2. Rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego

Figure 2. Initiation of antihypertensive treatment

w porównaniu z wartością nieco powyżej 140 mm Hg nawet u pacjentów z nadciśnieniem z grupy umiarkowanego ryzyka [301], co przemawia za słuszością zalecenia, aby rozważyć leczenie hipotensyjne, kiedy ciśnienie skurczowe wynosi \geq 140 mm Hg.

Gdy tylko rozpoznano się nadciśnienie lub wysuniono takie podejrzenie, wszyscy pacjenci z nadciśnieniem stopnia 1. do 3. wymagają instrukcji dotyczących stylu życia, natomiast decyzja co do rozpoczęcia farmakoterapii zależy od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. U pacjentów z nadciśnieniem z grupy wysokiego ryzyka, którzy uczestniczyli w badaniu VALUE, opóźnienie kontroli ciśnienia tętniczego w jednej z grup leczenia wiązało się z tendencją do częstszego występowania incydentów sercowo-naczyniowych [335]. Co więcej, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym uczestniczących w badaniu ASCOT (u których występowały dodatkowe czynniki ryzyka, chociaż całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe było mniejsze niż w badaniu VALUE) korzystny efekt leczenia związany z lepszą kontrolą ciśnienia ujawnił się już w ciągu kilku miesięcy [472]. Dlatego też dopuszczalny czas przeznaczony na ocenę efektów zmian stylu życia, który podano na rycinie 2,

jest krótszy niż w poprzednich zaleceniach [3]. Farmakoterapię należy rozpocząć niezwłocznie w nadciśnieniu stopnia 3., a także u tych pacjentów z nadciśnieniem stopnia 1. lub 2., u których całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe jest wysokie lub bardzo wysokie. U pacjentów z nadciśnieniem stopnia 1. lub 2. i umiarkowanym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym farmakoterapię można opóźnić o kilka tygodni, a u pacjentów z nadciśnieniem stopnia 1. bez innych czynników ryzyka (niskie ryzyko dodane) — o kilka miesięcy. Nawet jednak u tych pacjentów brak kontroli ciśnienia tętniczego po odpowiednio długim okresie stosowania interwencji nefarmakologicznych powinien prowadzić do rozpoczęcia farmakoterapii w połączeniu ze zmianami stylu życia.

Kiedy ciśnienie tętnicze mieści się początkowo w zakresie wartości wysokich prawidłowych (130–139/85–89 mm Hg), decyzja o rozpoczęciu farmakoterapii zależy przede wszystkim od wielkości ryzyka. W randomizowanych próbach klinicznych [283, 300, 302, 305, 319] wykazano, że w przypadku cukrzycy lub wywiadu w kierunku choroby naczyń mózgowych, choroby wieńcowej bądź choroby tętnic obwodowych leczenie hipotensyjne wiąże się ze

zmniejszeniem częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych, zarówno śmiertelnych, jak i nieprowadzących do zgonu, chociaż w dwóch innych próbach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z chorobą wieńcową nie stwierdzono korzyści z obniżania ciśnienia tętniczego [306] lub obserwowano rzadsze występowanie incydentów sercowo-naczyniowych tylko wtedy, gdy początkowe ciśnienie tętnicze mieściło się w przedziale pozwalającym rozpoznać nadciśnienie [304]. Uzyskano również dowody wskazujące na to, że u pacjentów z cukrzycą i zwiększonym wydalaniem białka z moczem obniżenie ciśnienia tętniczego do bardzo małych wartości ($< 125/75$ mm Hg) wiąże się ze zmniejszeniem mikroalbuminurii i białkomoczu (tj. wskaźników predykcyjnych pogarszania się czynności nerek oraz ryzyka sercowo-naczyniowego) [473], a także z ograniczeniem progresji choroby do stadiów charakteryzujących się większym nasileniem białkomoczu. Dotyczy to również sytuacji, w której początkowe ciśnienie tętnicze wynosi mniej niż 140/90 mm Hg oraz stosuje się leki wywierające bezpośredni wpływ na zmniejszenie białkomoczu, takie jak antagoniści układu renina-angiotensyna [319, 474, 475]. Uzasadnia to zalecenie rozpoczynania podawania leków hipotensyjnych (w połączeniu z intensywnymi zmianami stylu życia) nawet u pacjentów bez nadciśnienia, ale z ciśnieniem wysokim prawidłowym (a niekiedy nawet prawidłowym), jeżeli współistnieje choroba układu sercowo-naczyniowego lub cukrzyca.

Nie ma pewności, czy podobne postępowanie (tj. intensywne zmiany stylu życia w połączeniu z farmakoterapią hipotensyjną) może również przynosić korzyści osobom z ciśnieniem wysokim prawidłowym, u których ryzyko jest wysokie ze względu na współistnienie co najmniej trzech dodatkowych czynników ryzyka, zespołu metabolicznego lub uszkodzeń narządowych. Należy podkreślić, że w prospektywnych badaniach obserwacyjnych wykazano, że u osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych jest większa niż u osób z ciśnieniem prawidłowym lub optymalnym [7, 11, 33]. Co więcej, ryzyko rozwoju nadciśnienia jest większe u osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym niż ciśnieniem prawidłowym lub optymalnym, a dodatkowo zwiększają je — często występujące — liczne współistniejące czynniki ryzyka oraz zespół metaboliczny [31, 32, 69]. Stwierdzono wreszcie, że można o pewien czas opóźnić wystąpienie nadciśnienia, stosując lek hipotensyjny [476]. Z tymi danymi wskazującymi na potencjalne korzyści z leczenia kontrastują negatywne wyniki badania DREAM [464], w którym stwierdzono, że podawanie ramiprilu osobom z zaburzeniami me-

tabolicznymi (najczęściej z ciśnieniem wysokim prawidłowym bądź nadciśnieniem stopnia 1. lub 2.) nie opóźniało istotnie wystąpienia cukrzycy ani nie zmniejszało częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych, pomimo obniżenia ciśnienia tętniczego. Niestety, badanie DREAM nie miało wystarczającej mocy statystycznej, aby można było ocenić wpływ na incydenty sercowo-naczyniowe, dlatego w celu wyjaśnienia tej ważnej kwestii konieczne są odpowiednio zaprojektowane próby kliniczne. Obecnie zaś osobom z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z powodu innych czynników ryzyka niż cukrzyca, ale z ciśnieniem wciąż mieszczącym się w zakresie wartości wysokich prawidłowych, należy zalecać intensywną modyfikację stylu życia (w tym zaprzestanie palenia tytoniu), a ciśnienie tętnicze powinno być u nich ściśle monitorowane ze względu na stosunkowo duże prawdopodobieństwo progresji do nadciśnienia [31, 32], które w takiej sytuacji wymaga farmakoterapii. Lekarze i pacjenci mogą jednak czasami rozważać zastosowanie leków hipotensyjnych, zwłaszcza tych, które zapewniają lepszą ochronę przed powikłaniami narządowymi, nowymi przypadkami nadciśnienia oraz nowymi przypadkami cukrzycy. Interwencja u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i niskim lub umiarkowanym ryzykiem dodanym powinna obejmować modyfikację stylu życia oraz ściśle monitorowanie ciśnienia.

5.2. Cele leczenia (ramka 8)

Głównym celem leczenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest uzyskanie maksymalnego zmniejszenia całkowitego ryzyka chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w długotrwałej obserwacji. Wymaga to leczenia wszystkich zidentyfikowanych odwracalnych czynników ryzyka, w tym palenia tytoniu, zaburzeń lipidowych, otyłości brzusznej oraz cukrzycy, właściwego leczenia chorób współistniejących, a także leczenia samego podwyższonego ciśnienia tętniczego.

5.2.1. Docelowe ciśnienie tętnicze w ogólnej populacji pacjentów z nadciśnieniem

W zaleceniach ESH i ESC z 2003 roku [3] zalecono wprawdzie obniżanie ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg u wszystkich osób z nadciśnieniem, ale przyznano, że było to zalecenie oparte jedynie na opinii ekspertów, ponieważ dowody korzyści z uzyskania takiego ciśnienia docelowego uzyskane w próbach klinicznych były ograniczone do pacjentów z cukrzycą lub rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, a także przeprowadzonej *post hoc* analizy danych z badania HOT [311].

Ramka 8. Stanowisko ekspertów: cele leczenia

- Głównym celem leczenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest uzyskanie maksymalnego zmniejszenia długoterminowego całkowitego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.
- Wymaga to leczenia samego podwyższonego ciśnienia tętniczego, a także wszystkich współistniejących odwracalnych czynników ryzyka.
- U wszystkich pacjentów z nadciśnieniem ciśnienie tętnicze należy obniżać co najmniej poniżej 140/90 mm Hg (ciśnienie skurczowe/rozkurczowe), a jeżeli jest to tolerowane, dążyć do jeszcze niższych wartości.
- Docelowe ciśnienie u chorych na cukrzycę oraz u pacjentów z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka, na przykład z takimi chorobami i stanami współistniejącymi, jak udar mózgu, zawał serca, dysfunkcja nerek czy białkomocz, powinno wynosić co najmniej < 130/80 mm Hg.
- Pomimo stosowania leczenia skojarzonego obniżenie ciśnienia skurczowego < 140 mm Hg może być trudne, tym bardziej, jeżeli ciśnienie docelowe wynosi < 130 mm Hg. Dodatkowych trudności należy oczekiwać u pacjentów w podeszłym wieku, chorych na cukrzycę oraz zasadniczo u pacjentów z uszkodzeniem układu sercowo-naczyniowego.
- Aby możliwe było łatwiejsze uzyskanie docelowego ciśnienia tętniczego, leczenie hipotensyjne należy rozpoczynać, zanim dojdzie do istotnego uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego.

Z analizy tej wynikało, że najmniejszą częstość występowania incydentów uzyskuje się przy ciśnieniu wynoszącym około 138/83 mm Hg. Oprócz dowodów, które omówiono w zaleceniach z 2003 roku [3], dalszych pośrednich danych przemawiających za przyjęciem docelowych wartości ciśnienia skurczowego mniejszych niż 140 mm Hg dostarczyły przeprowadzone *post hoc* analizy wyników badań VALUE i INVEST. W badaniu VALUE [477] u pacjentów z nadciśnieniem, u których ciśnienie podczas leczenia było dobrze kontrolowane (< 140/90 mm Hg), częstość występowania udarów mózgu, zawałów serca i niewydolności serca, a także chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były istotnie mniejsze niż u pacjentów, u których ciśnienie pozostało źle kontrolowane, niezależnie od tego, do którego schematu leczenia przypisano pacjenta. Również w badaniu INVEST [478] zaobser-

wowano mniejszą częstość występowania nieprowadzących do zgonu oraz śmiertelnych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem w porównaniu z pacjentami ze złą kontrolą nadciśnienia. Wszystkie te dane są zgodne z wynikami badań u pacjentów z nadciśnieniem obserwowanych w warunkach zwykłej praktyki klinicznej, wskazującymi na to, że u osób, u których uzyskano ciśnienie mniejsze niż 140/90 mm Hg, chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były znacznie mniejsze niż u osób, u których leczenie nie spowodowało uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia [479]. Dane pochodzące z innych źródeł niż analizy zgodne z zasadą zamiaru leczenia w randomizowanych próbach klinicznych muszą być interpretowane ostrożnie. Należy jednak podkreślić, że zalecenie dążenia do ciśnienia docelowego mniejszego niż 140/90 mm Hg jest obecnie oparte na bezpośrednich dowodach, ponieważ ostatnio w badaniu FEVER [301] wykazano, że u pacjentów z nadciśnieniem losowo włączonych do grupy aktywnego leczenia, u których uzyskano ciśnienie wynoszące 138,1/82,3 mm Hg, częstość występowania udarów mózgu, incydentów wieńcowych i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych była o 28% mniejsza niż wśród pacjentów włączonych do grupy otrzymującej placebo, u których ciśnienie wynosiło 141,6/83,9 mm Hg.

Istnieją również argumenty przemawiające za celowością prób uzyskiwania ciśnienia rozkurczowego mniejszego niż 90 mm Hg, a ciśnienia skurczowego mniejszego niż 140 mm Hg, czyli dążenia do ciśnienia jak najbardziej zbliżonego do optymalnego, jeżeli jest to dobrze tolerowane przez pacjenta. (1) W badaniu HOT [311] nie stwierdzono wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego wśród pacjentów przypisanych losowo do grupy z najniższym ciśnieniem docelowym. Obserwacja ta jest istotna dla praktyki klinicznej, ponieważ wyznaczenie niższego docelowego ciśnienia tętniczego powoduje, że więcej osób osiąga co najmniej tradycyjne ciśnienie docelowe. (2) Badania obserwacyjne dowodzą istnienia bezpośredniej, liniowej zależności między ciśnieniem tętniczym a incydentami sercowo-naczyniowymi, która rozpoczyna się już przy ciśnieniu skurczowym wynoszącym 110–115 mm Hg oraz ciśnieniu rozkurczowym wynoszącym 70–75 mm Hg, bez danych wskazujących na to, aby w tym zakresie ciśnień występowało zjawisko krzywej J [7, 11]. (3) Dowody wskazujące na to, że uzyskiwanie niższego ciśnienia docelowego podczas leczenia może zapewniać lepszą ochronę u pacjentów z nadciśnieniem z grupy wyższego ryzyka, omówiono szczegółowo niżej.

5.2.2. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą oraz obciążonych wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem

W celu maksymalizacji ochrony przed incydentami sercowo-naczyniowymi zaleca się, aby u pacjentów z cukrzycą leczenie hipotensyjne było bardziej intensywne i zaproponowano docelowe ciśnienie tętnicze wynoszące mniej niż 130/80 mm Hg. Uzyskano bardzo solidne dowody korzyści (ograniczenie występowania powikłań makro- i mikroangiopatycznych) z większego obniżania ciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z mniejszym obniżeniem ciśnienia. Zostało to wykazane w badaniach HOT i UKPDS [311, 427], a potwierdzone w badaniach ABCD [319, 422]. W niedawno przeprowadzonej metaanalizie dostępnych prób klinicznych u pacjentów z cukrzycą obliczono, że częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych (zwłaszcza udarów mózgu) podczas bardziej intensywnego leczenia w porównaniu z leczeniem mniej intensywnym, dla różnicy ciśnienia skurczowego i rozkurczowego między grupami wynoszącej odpowiednio 6,0 i 4,6 mm Hg, jest zmniejszona [296]. Natomiast dowody korzyści z uzyskania ścisłych wartości ciśnienia docelowego, wynoszących mniej niż 130/80 mm Hg, są bardziej ograniczone. W kilku randomizowanych próbach klinicznych wykazano korzyści z obniżania ciśnienia rozkurczowego do wartości bardzo bliskich 80 mm Hg lub nawet niższych [311, 319, 422, 427], natomiast dostępnych jest bardzo niewiele danych na temat korzyści z docelowego ciśnienia skurczowego mniejszego niż 130 mm Hg. Jednak (1) w badaniach ABCD [319, 422] ciśnienie skurczowe uzyskane u pacjentów z cukrzycą i podwyższonym lub prawidłowym ciśnieniem tętniczym, wynoszące odpowiednio 132 i 128 mm Hg, wiązało się z rzadszym występowaniem incydentów (odpowiednio zgonów z wszystkich przyczyn oraz udarów mózgu) niż w grupach, w których kontrola ciśnienia tętniczego była mniej rygorystyczna (ciśnienie skurczowe wynoszące odpowiednio 138 i 137 mm Hg), a (2) w prospektywnym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w ramach programu badawczego UKPDS stwierdzono istotną zależność między ciśnieniem skurczowym w czasie obserwacji a występowaniem powikłań o typie makro- i mikroangiopatii u pacjentów z cukrzycą, obserwując ciągle wzrost częstości występowania powikłań w miarę zwiększania się ciśnienia skurczowego przy wartościach powyżej 120 mm Hg [429].

Dane przemawiające za przyjęciem niższych wartości ciśnienia docelowego u pacjentów, u których wysokie ryzyko wynika z innych czynników niż cukrzyca, mają różną siłę. Najbardziej jednoznaczne dowody uzyskano u pacjentów po przebytych udarze

mózgu lub incydencie przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, ponieważ w badaniu PROGRESS [283] u osób z chorobą naczyń mózgowych w wywiadzie, u których leczenie spowodowało obniżenie ciśnienia z 147/86 do 138/82 mm Hg, stwierdzono zmniejszenie częstości występowania ponownych udarów mózgu u 28%, a częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych o 26% w porównaniu z grupą placebo, w której obniżenie ciśnienia było minimalne. Znaczny korzystny wpływ na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych obserwowano również wśród pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, u których podczas leczenia uzyskano obniżenie ciśnienia do 127/75 mm Hg. Co więcej, ostatnio w przeprowadzonej *post hoc* analizie danych z badania PROGRESS stwierdzono stopniowe zmniejszanie się częstości występowania ponownych udarów mózgu (a zwłaszcza udarów krwotocznych) aż do uzyskanego ciśnienia skurczowego wynoszącego około 120 mm Hg [480]. Mniejszej rangi dowody uzyskano dla innych grup wysokiego ryzyka. W przeprowadzonej *post hoc* analizie podgrup w badaniu HOT [481] większe obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego (82 w porównaniu z 85 mm Hg oraz 142–145 w porównaniu ze 145–148 mm Hg) wiązało się z większymi korzyściami z leczenia u pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym (50% populacji uczestniczącej w badaniu HOT), ale nie u pacjentów, u których to ryzyko było mniejsze. W kontrolowanych placebo próbach klinicznych u pacjentów po zawale serca podawanie β -adrenolityków lub inhibitorów ACE [482, 483] zmniejszało częstość występowania ponownych zawałów oraz częstość zgonów nawet wtedy, gdy ciśnienie tętnicze było prawidłowe. Ponieważ jednak zakładano, że leki te wywierają działanie ochronne niezależnie od efektu hipotensyjnego, obniżenie ciśnienia rzadko było brane pod uwagę jako możliwy mechanizm korzyści i często nie podawano danych na ten temat, chociaż o ile przedstawiano takie informacje, to ciśnienie w grupach aktywnego leczenia było niższe niż w grupach placebo. Jednak, jak zauważono w części 5.1, w większości prób klinicznych z grupą kontrolowaną placebo u pacjentów z dławicą piersiową lub chorobą wieńcową [302, 304, 305] zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych wiązało się z obniżeniem ciśnienia tętniczego do dość małych wartości (badanie EUROPA: 128/78 w porównaniu ze 133/80 mm Hg, badanie ACTION u pacjentów z nadciśnieniem: 137/77 w porównaniu ze 144/81 mm Hg; badanie CAMELOT: 124/76 w porównaniu ze 130/77 mm Hg), chociaż w innej próbie klinicznej

u pacjentów z dławicą piersiową podobne ciśnienie docelowe (129/74 mm Hg w porównaniu ze 132/76 mm Hg) nie przyniosło dodatkowych korzyści [306].

Nie ma dostatecznych danych na temat występowania incydentów sercowo-naczyniowych, które pozwoliłyby zalecać niższe docelowe ciśnienie tętnicze u pacjentów z nefropatią niecukrzycową, natomiast dostateczne, chociaż niejednoznaczne dane wskazują na to, że ciśnienie mniejsze niż 130/80 mm Hg może ułatwiać zachowanie czynności nerek, zwłaszcza w przypadku występowania białkomoczu (*patrz* część 4.5.4).

5.2.3. Docelowe ciśnienie tętnicze w pomiarach domowych i monitorowaniu ambulatoryjnym

Coraz więcej danych wskazujących na prognostyczne znaczenie pomiarów domowych i ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia (ABPM) powoduje, że te pomiary są coraz częściej wykorzystywane do oceny skuteczności leczenia. W przypadku ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia (ABPM) za celowością takiego postępowania przemawia fakt, iż przy podobnym uzyskanym ciśnieniu w pomiarze standardowym lub gabinetowym niższe uzyskane ciśnienie w monitorowaniu ambulatoryjnym wiąże się z mniejszą częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych [88]. Nie ma natomiast na razie danych, które wskazywałyby na to, jakie wartości ciśnienia w pomiarach domowych i monitorowaniu ambulatoryjnym należałoby uważać za optymalne ciśnienie docelowe. Ciśnienie w pomiarach domowych i monitorowaniu ambulatoryjnym jest o kilka mm Hg mniejsze niż ciśnienie w pomiarach gabinetowych (tab. V), ale te różnice są proporcjonalne do wysokości ciśnienia w pomiarach gabinetowych [484], czyli zwykle większe wtedy, gdy ciśnienie w pomiarach klinicznych jest wyższe, natomiast mniejsze w przypadku niższego docelowego ciśnienia w pomiarach gabinetowych [77]. Fakt ten, a także większy wpływ leczenia na ciśnienie w pomiarach gabinetowych niż na średnie ciśnienie w ciągu całej doby [485] powoduje, iż prawdopodobnie optymalne ciśnienie docelowe w warunkach klinicznych oraz w pomiarach domowych nie różni się zbytnio od siebie.

5.2.4. Wnioski

Na podstawie obecnie dostępnych dowodów można zalecić obniżanie ciśnienia tętniczego co najmniej do wartości mniejszych niż 140/90 mm Hg u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a także dążenie do jeszcze niższych wartości, jeżeli są one tolerowane. Leczenie hipotensyjne powinno być bardziej agresywne u pacjentów z cukrzycą, u których rozsądne wydaje się przyjęcie docelowych wartości ciśnienia wynoszących mniej niż 130/80 mm Hg.

Podobne ciśnienie docelowe można przyjąć u pacjentów z chorobą naczyń mózgowych w wywiadach oraz co najmniej rozważać u pacjentów z chorobą wieńcową. Mimo że możliwe są różnice między poszczególnymi pacjentami, ryzyko niedostatecznej perfuzji głównych narządów jest bardzo małe, z wyjątkiem epizodów ortostatycznych spadków ciśnienia, których należy unikać, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku i pacjentów z cukrzycą. Istnienie zależności między uzyskanym ciśnieniem tętniczym a klinicznymi wynikami leczenia w kształcie krzywej J było dotychczas podejrzewane na podstawie analiz *post hoc* [486–490], w których stwierdzono jednak, że częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych zwiększa się dopiero przy dość niskim ciśnieniu rozkurczowym. Dalszych dowodów na to, że załamanie krzywej J może następować dopiero przy wartościach ciśnienia, które są znacznie mniejsze od docelowego ciśnienia w czasie intensywnego leczenia hipotensyjnego, dostarczyły randomizowane badania u pacjentów po zawale serca lub z przewlekłą niewydolnością serca, w których β -adrenolityki lub inhibitory ACE zmniejszyły częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych mimo obniżenia ciśnienia w stosunku do i tak już dość niskich początkowych wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego [482, 491].

Należy zauważyć, że pomimo powszechnego stosowania terapii wielolekowej w większości prób klinicznych średnie uzyskane ciśnienie skurczowe utrzymywało się powyżej 140 mm Hg [492], a nawet w próbach klinicznych, w których uzyskano przeciętne ciśnienie mniejsze niż 140 mm Hg, taką kontrolę ciśnienia uzyskiwano u co najwyżej 60–70% pacjentów włączonych do badania. U pacjentów z cukrzycą nigdy nie uzyskano przeciętnego ciśnienia skurczowego w czasie leczenia wynoszącego mniej niż 130 mm Hg [492], z wyjątkiem badania ABCD u pacjentów z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, do którego włączano pacjentów z początkowo prawidłowym lub wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym [319]. Osiągnięcie zalecanych wyżej docelowych wartości ciśnienia może więc być trudne, a trudności te mogą być większe wtedy, gdy początkowe ciśnienie jest wyższe, a także u osób w podeszłym wieku, ponieważ zaawansowany wiek powoduje, że wzrost ciśnienia skurczowego zależy ściśle od zwiększonego włóknienia i sztywności aorty. Dane uzyskane w próbach klinicznych wskazują również na to, że przy takim samym lub nawet częstszym stosowaniu leczenia skojarzonego uzyskane ciśnienie skurczowe pozostaje zwykle nieco wyższe u pacjentów z cukrzycą niż u pacjentów bez cukrzycy [249, 428, 493].

5.3. Efektywność leczenia hipotensyjnego pod względem kosztów

W kilku badaniach wykazano, że u pacjentów z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka leczenie jest bardzo efektywne kosztowo, czyli zmniejszenie częstości występowania chorób układu sercowo-naczyniowego i zgonów z tego powodu znacznie przeważa nad kosztem leczenia, mimo iż to ostatnie musi być prowadzone przez całe życie [494]. Co więcej, korzyści są prawdopodobnie jeszcze większe od obliczanych na podstawie liczby incydentów, których można uniknąć w ciągu jednego roku leczenia, wyrażanej w postaci liczby pacjentów, których trzeba leczyć, aby uniknąć jednego incydentu (NNT, *number needed to treat*) [495]. (1) W kilku próbach klinicznych kontrolowanych placebo znaczna liczba pacjentów przypisanych do grupy placebo otrzymywała leczenie, a niektórzy pacjenci przypisani do aktywnego leczenia w rzeczywistości przestali je otrzymywać, natomiast wszyscy tacy pacjenci pozostawali przypisani do pierwotnych grup zgodnie z zasadą analizy według zamiaru leczenia [273]. (2) W niektórych próbach klinicznych wykazano, że różnica częstości występowania incydentów między grupą leczoną a grupą placebo zwiększała się stopniowo w ciągu kilku lat trwania badania, co wskazuje na możliwość jeszcze większego odległego ochronnego wpływu obniżania ciśnienia tętniczego. (3) U młodszych pacjentów z nadciśnieniem z grupy niskiego ryzyka korzyść obliczona dla 5-letniego okresu leczenia, która wydaje się stosunkowo mała, może jednak prowadzić do znacznie większej liczby zyskanych lat życia w porównaniu ze starszymi pacjentami z nadciśnieniem należącymi do grupy wysokiego ryzyka [274]. Wynika z tego, że u młodszych osób dane aktuarialne mogą pozwalać na lepszą ocenę korzyści z leczenia niż dane uzyskane w próbach klinicznych [496]. U młodych pacjentów celem leczenia nie jest uniknięcie mało prawdopodobnego incydentu chorobowego lub zgonu w ciągu najbliższych kilku lat, ale raczej zapobieganie występowaniu i/lub rozwojowi powikłań narządowych, które w dłuższym czasie powodują przejście pacjenta z grupy niskiego ryzyka do grupy wyższego ryzyka. W kilku próbach klinicznych dotyczących leczenia hipotensyjnego, przede wszystkim w badaniach HDFP [312] i HOT, [497] wykazano, że pomimo intensywnego obniżania ciśnienia tętniczego, częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem z grupy wysokiego ryzyka lub z powikłaniami pozostaje znacznie większa niż u tych pacjentów z nadciśnieniem, u których ryzyko jest początkowo niskie lub umiarkowane. Można więc sądzić, że niektóre zmiany powodujące wzrost ryzyka sercowo-naczynio-

wego są trudne do odwrócenia, a ograniczanie leczenia hipotensyjnego do pacjentów z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka może być zdecydowanie nieoptymalną strategią. Należy wreszcie zauważyć, że koszt farmakoterapii nadciśnienia jest często przeciwstawiany zmianom stylu życia, które uważa się za niepociągające za sobą żadnych kosztów. Rzeczywiście, a przez to skuteczne zmiany stylu życia, wymagają jednak wsparcia i poradnictwa behawioralnego, które może się wiązać z pewnymi kosztami [498, 499].

6. Strategie leczenia

6.1. Zmiany stylu życia (ramka 9)

Zmiany stylu życia należy wprowadzać, jeżeli są wskazane, u wszystkich pacjentów, włącznie z osobami z ciśnieniem wysokim prawidłowym oraz pacjentami wymagającymi farmakoterapii. Celem tego postępowania jest obniżenie ciśnienia tętniczego, kontrola współistniejących czynników ryzyka i stanów klinicznych, a także zmniejszenie liczby i dawek leków hipotensyjnych, których stosowanie może być później konieczne. Powszechnie przyjmuje się, że obniżenie ciśnienia tętniczego lub ryzyka sercowo-naczyniowego można uzyskać, wprowadzając następujące modyfikacje stylu życia, które należy rozważać u wszystkich pacjentów: (1) zaprzestanie palenia tytoniu; (2) zmniejszenie masy ciała u osób z nadwagą; (3) ograniczenie spożycia alkoholu; (4) zwiększenie aktywności fizycznej; (5) zmniejszenie spożycia soli, a także (6) zwiększenie spożycia owoców i warzyw oraz zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych i całkowitego spożycia tłuszczów [500]. Zawsze należy promować prozdrowotne nawyki żywieniowe. Nie udowodniono jednak, aby modyfikacja stylu życia zapobiegała powikłaniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z nadciśnieniem, a ponadto dobrze wiadomo, że pacjenci mają duże trudności z długotrwałym przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych dotyczących modyfikacji stylu życia [501]. Postępowanie nefarmakologiczne nie powinno nigdy powodować niepotrzebnego opóźnienia rozpoczęcia farmakoterapii, zwłaszcza u pacjentów obciążonych wyższym ryzykiem.

6.1.1. Zaprzestanie palenia tytoniu

Palenie powoduje chwilowy wzrost ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca, który utrzymuje się przez ponad 15 minut po wypaleniu jednego papierosa [502]. Prawdopodobnym mechanizmem jest stymulacja układu współczulnego na poziomie ośrodkowym, a także w obrębie zakończeń nerwowych,

Ramka 9. Stanowisko ekspertów: zmiany stylu życia

- Zmiany stylu życia należy wprowadzać u wszystkich pacjentów, włącznie z tymi, którzy wymagają farmakoterapii. Celem postępowania niefarmakologicznego jest obniżenie ciśnienia tętniczego, kontrola współistniejących czynników ryzyka oraz zmniejszenie liczby lub dawek leków hipotensyjnych stosowanych później u pacjenta.
- Zmiany stylu życia zaleca się również u osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym i dodatkowymi czynnikami ryzyka w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju nadciśnienia.
- Powszechnie uważa się, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego lub ryzyka sercowo-naczyniowego można uzyskać poprzez następujące modyfikacje stylu życia, które wymagają rozważenia:
 - zaprzestanie palenia tytoniu
 - redukcja (i ustabilizowanie) masy ciała
 - zmniejszenie nadmiernego spożycia alkoholu
 - regularny wysiłek fizyczny
 - zmniejszenie spożycia soli
 - zwiększenie spożycia owoców i warzyw oraz zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych i łącznego spożycia tłuszczów
- Zalecenia dotyczące stylu życia nie powinny być przekazywane ustnie, ale wprowadzane w warunkach odpowiedniego wsparcia behawioralnego i fachowego oraz okresowo ponawiane.
- Ponieważ stopień długoterminowego przestrzegania zaleceń dotyczących stylu życia jest niewielki, a odpowiedź ciśnienia tętniczego bardzo zmienna, pacjenci, u których stosuje się tylko metody niefarmakologiczne, powinni być ściśle monitorowani, aby w razie potrzeby można było w odpowiednim momencie podjąć decyzję o rozpoczęciu farmakoterapii.

która jest odpowiedzialna za wzrost stężenia katecholamin w osoczu, następujący równolegle ze wzrostem ciśnienia tętniczego [503, 504]. Paradoksalnie w kilku badaniach epidemiologicznych stwierdzono, że ciśnienie tętnicze wśród osób palących tytoń było takie samo jak u osób niepalących lub nawet niższe [505]. W badaniach, w których posługiwano się ambulatoryjnym monitorowaniem ciśnienia (ABPM), wykazano jednak, że u osób palących, zarówno z nadciśnieniem, jak i z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, ciśnienie w ciągu dnia jest wyższe niż u osób niepalących [506–508], a wzrost ciśnienia jest szczególnie wyrażony u osób palących dużo [502]. Stwierdzano również, że palenie pozwa-

ła przewidywać przyszły wzrost ciśnienia skurczowego [509], ale nie we wszystkich badaniach wykazano niezależny przewlekły wpływ palenia na ciśnienie tętnicze [510], a zaprzestanie palenia nie obniża ciśnienia [511].

Palenie tytoniu jest silnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [512], a zaprzestanie palenia jest prawdopodobnie najbardziej skuteczną pojedynczą zmianą stylu życia, jeżeli chodzi o zapobieganie różnym chorobom układu sercowo-naczyniowego, w tym udarom mózgu i zawałom serca [512–514]. Przemawia za tym obserwacja, iż wśród osób, które przestaną palić przed osiągnięciem wieku średniego, oczekiwana długość życia zwykle nie różni się od oczekiwanej długości życia osób, które nie paliły przez całe życie [515, 516]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którzy palą, wskazane jest więc poradnictwo dotyczące zaprzestania palenia.

Jeżeli jest to potrzebne, należy rozważyć substytucję nikotyny [517] lub leczenie bupropionem, ponieważ wydaje się, że te metody ułatwiają rzucenie palenia [518]. Nowym selektywnym częściowym agonistą nikotynowego receptora acetylocholin, opracowanym specjalnie jako środek ułatwiający zaprzestanie palenia, jest wareniklina, której skuteczność udokumentowano w krótko- i długotrwałej obserwacji w porównaniu z placebo [519]. Wykazano, że bierne palenie zwiększa ryzyko choroby wieńcowej i innych chorób związanych z paleniem [520, 521]. Bierna ekspozycja na dym tytoniowy uległa zmniejszeniu w krajach, w których wprowadzono przepisy prawne chroniące osoby niepalące i były osoby palące przed środowiskową ekspozycją na dym tytoniowy. Pożądane jest upowszechnienie takich przepisów w całej Europie.

6.1.2. Ograniczenie spożycia alkoholu

W wielu badaniach wykazano, że zależność między spożyciem alkoholu a śmiertelnością ma kształt krzywej U lub J, czyli picie niewielkich lub umiarkowanych ilości alkoholu wiąże się z mniejszą umieralnością niż abstynencja, natomiast duże spożycie alkoholu prowadzi do wzrostu umieralności [522], ale zależność ta została ostatnio podważona w metaanalizie dostępnych danych [523]. Populacyjna zależność między spożyciem alkoholu a wysokością ciśnienia tętniczego i częstością występowania nadciśnienia ma charakter liniowy [524]. Ponadto duże spożycie alkoholu wiąże się z wysokim ryzykiem udaru mózgu [525], a dotyczy to zwłaszcza epizodycznego spożywania dużych ilości alkoholu w ciągu krótkiego czasu (*binge drinking*, upijanie się). Alkohol osłabia działanie leków hipotensyjnych, ale efekt ten można przynajmniej częściowo odwrócić

w ciągu 1–2 tygodni poprzez ograniczenie spożycia alkoholu o około 80% [526]. U osób spożywających większe ilości alkoholu (pięć lub więcej standardowych drinków dziennie) może dochodzić do wzrostu ciśnienia tętniczego po ostrym odstawieniu alkoholu i u takich osób częściej rozpoznaje się nadciśnienie tętnicze na początku tygodnia, jeżeli alkohol jest spożywany głównie w weekendy. W próbach klinicznych, w których ograniczano spożycie alkoholu, wykazano istotne obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego [500]. Mężczyznom z nadciśnieniem tętniczym, którzy piją alkohol, należy zalecać ograniczenie jego spożycia do nie więcej niż 20–30 g etanolu dziennie, a kobietom z nadciśnieniem — do nie więcej niż 10–20 g etanolu dziennie. Należy ostrzegać pacjentów przed zwiększonym ryzykiem udaru mózgu związanym ze spożywaniem dużych ilości alkoholu w ciągu krótkiego czasu.

6.1.3. Ograniczenie spożycia sodu

Z badań epidemiologicznych wynika, że spożycie soli przyczynia się do wzrostu ciśnienia tętniczego oraz występowania nadciśnienia [527, 528]. W randomizowanych, kontrolowanych próbach klinicznych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [500] stwierdzono, że ograniczenie spożycia sodu o 80–100 mmol (4,7–5,8 g chlorku sodu) dziennie w stosunku do początkowego spożycia, wynoszącego około 180 mmol (10,5 g chlorku sodu) dziennie, obniża ciśnienie tętnicze przeciętnie o 4–6 mm Hg [529–533], chociaż obserwowano znaczną zmienność tego efektu między poszczególnymi pacjentami. Ograniczenie spożycia sodu może wywierać większy efekt hipotensyjny, jeżeli łączy się je z innym poradnictwem żywieniowym [500], i może umożliwić zmniejszenie dawek oraz liczby leków hipotensyjnych koniecznych do uzyskania kontroli ciśnienia. Wpływ ograniczenia spożycia sodu na ciśnienie tętnicze jest większy u osób rasy czarnej, osób w średnim i starszym wieku, a także u osób z nadciśnieniem, cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek, czyli w grupach charakteryzujących się mniej reaktywnym układem renina–angiotensyna–aldosteron [534], którego aktywacja, wraz z aktywacją układu współczulnego [535, 536], może przeciwdziałać hipotensyjnemu efektowi ograniczenia spożycia sodu. Pacjentom, którzy mają stosować dietę o ograniczonej zawartości soli, należy zalecać unikanie dodawania soli do potraw i stosowanie produktów zawierających zbyt dużo soli (zwłaszcza produktów przetworzonych) oraz spożywanie więcej posiłków przygotowanych bezpośrednio z naturalnych składników zawierających więcej potasu [537]. Nadmierne spożycie soli może być przyczyną opornego

nadcisnienia. Zalecane odpowiednie dobowe spożycie sodu zostało ostatnio zmniejszone ze 100 do 65 mmol na dobę, co odpowiada 3,8 g chlorku sodu na dobę, ale obecnie taki cel może być trudny do osiągnięcia. Możliwym do zrealizowania zaleceniem jest ograniczanie spożycia chlorku sodu do mniej niż 5 g dziennie (85 mmol sodu dziennie) [538].

6.1.4. Inne zmiany diety

W ciągu ostatniego dziesięciolecia stwierdzono, że zwiększone spożycie potasu i sposób odżywiania się oparty na diecie DASH (dieta o dużej zawartości owoców, warzyw i ubogotłuszczowych produktów mlecznych, natomiast zmniejszonej zawartości cholesterolu, tłuszczów nasyconych oraz całkowitej zawartości tłuszczów) [539] także obniżają ciśnienie tętnicze. W kilku małych próbach klinicznych i ich metaanalizach udokumentowano, że duża dawka wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 (w postaci suplementów powszechnie nazywanych olejami rybnymi) może obniżać ciśnienie u pacjentów z nadciśnieniem, chociaż efekt ten obserwuje się zwykle dopiero przy stosunkowo dużych dawkach (≥ 3 g dziennie) [500, 540, 541]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przeciętny spadek ciśnienia skurczowego i rozkurczowego wyniósł odpowiednio 4,0 i 2,5 mm Hg [542]. Jeżeli chodzi o zwiększenie spożycia samego błonnika [543, 544], nie ma dostatecznych danych, aby zalecać je w celu uzyskania efektu hipotensyjnego. Zaproponowano również suplementację wapnia lub magnezu [500, 545, 546] jako środków obniżających ciśnienie tętnicze, ale dane na ten temat nie są całkowicie zgodne. Wskazane są również dalsze badania, zanim będzie można sformułować zalecenia dotyczące innych określonych diet, w tym diet o zmodyfikowanej zawartości węglowodanów [500, 547, 548]. Pacjentom z nadciśnieniem tętniczym należy zalecać większe spożycie owoców i warzyw (4–5 porcji lub 300 g warzyw dziennie) [549], spożywanie więcej ryb [550] oraz zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych i cholesterolu. Przydatne może być poradnictwo prowadzone przez wykwalifikowanych dietetyków.

6.1.5. Zmniejszenie masy ciała

Wiele danych z badań obserwacyjnych dowodzi, że istnieje bezpośrednia zależność między masą ciała a ciśnieniem tętniczym [551], a nadmiar tkanki tłuszczowej sprzyja wzrostowi ciśnienia oraz występowaniu nadciśnienia [552]. Uzyskano również przekonujące dowody, że zmniejszenie masy ciała powoduje obniżenie ciśnienia u otyłych pacjentów oraz wywiera korzystny wpływ na współistniejące czynniki ryzyka, takie jak: oporność na insulinę,

cukrzyca, hiperlipidemia, przerost lewej komory oraz obturacyjny bezdech podczas snu. W metaanalizie dostępnych badań średnie obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego związane ze zmniejszeniem masy ciała przeciętnie o 5,1 kg wyniosło odpowiednio 4,4 i 3,6 mm Hg [553]. W dalszej analizie podgrup stwierdzono podobny spadek ciśnienia u osób z nadciśnieniem i bez nadciśnienia, ale obniżenie ciśnienia było większe u tych osób, u których nastąpił większy spadek masy ciała. W analizach zależności dawka-reakcja w próbach klinicznych [554, 555] i prospektywnych badaniach obserwacyjnych [556] także udokumentowano, że większe zmniejszenie masy ciała prowadzi do większego obniżenia ciśnienia. Umiarkowana redukcja masy ciała, sama lub połączona z ograniczeniem spożycia sodu, może zapobiegać nadciśnieniu u osób z nadwagą i ciśnieniem wysokim prawidłowym [557], a także może ułatwiać zmniejszanie dawek leków i ich odstawianie [558, 559]. Ponieważ u osób w średnim wieku często następuje stopniowy wzrost masy ciała (o 0,5–1,5 kg rocznie), za użyteczny cel postępowania można również uznać stabilizację masy ciała.

6.1.6. Aktywność fizyczna

Brak sprawności fizycznej jest silnym czynnikiem prognostycznym umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezależnym od ciśnienia tętniczego i innych czynników ryzyka [560]. W ostatnio przeprowadzonej metaanalizie randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych [561] stwierdzono, że dynamiczny aerobowy trening wytrzymałościowy zmniejsza ciśnienie skurczowe i rozkurczowe w spoczynku o 3,0/2,4 mm Hg, a średnie ciśnienie w ciągu dnia w monitorowaniu ambulatoryjnym o 3,3/3,5 mm Hg. Obniżenie ciśnienia skurczowego w spoczynku było większe w grupie z nadciśnieniem (–6,9/–4,9 mm Hg) niż wśród osób z prawidłowym ciśnieniem (–1,9/–1,6 mm Hg). Nawet umiarkowana aktywność fizyczna obniżała ciśnienie tętnicze [562], a ten rodzaj treningu zmniejszał także masę ciała, zawartość tłuszczu w organizmie i obwód pasa oraz zwiększał wrażliwość tkanek na insulinę i stężenie cholesterolu frakcji HDL. Dynamiczny trening siłowy (oporowy) zmniejszał ciśnienie w spoczynku o 3,5/3,2 mm Hg [563]. Pacjentom prowadzącym siedzący tryb życia należy więc zalecać systematyczne wykonywanie wysiłku o umiarkowanej intensywności, na przykład 30–45 minut codziennie [564]. Należy wykonywać głównie ćwiczenia wysiłkowe o charakterze wytrzymałościowym (chodzenie, bieganie, pływanie), uzupełnione ćwiczeniami oporowymi [144, 564, 565]. Zakres oceny układu sercowo-naczyniowego przed rozpoczęciem treningu zależy od intensywności przewidywanych ćwiczeń, a także od objawów podmiotowych i przedmiotowych

występujących u pacjenta, całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz chorób współistniejących. Natomiast intensywny wysiłek izometryczny, taki jak dźwiganie dużych ciężarów, może wywierać znaczne działanie presyjne i należy go unikać. Jeżeli nadciśnienie tętnicze jest źle kontrolowane, należy odradzać wykonywanie intensywnego wysiłku fizycznego, a także maksymalnej próby wysiłkowej do czasu zastosowania odpowiedniej farmakoterapii i obniżenia ciśnienia tętniczego [566].

6.2. Leczenie farmakologiczne (ramki 10 i 11)

6.2.1. Wybór leków hipotensyjnych

Liczne randomizowane próby kliniczne dotyczące leczenia hipotensyjnego, zarówno porównujące aktywne leczenie z podawaniem placebo, jak i porównujące schematy terapeutyczne oparte na różnych lekach, potwierdzają wnioski zawarte w zaleceniach ESH/ESC z 2003 roku [3], że (1) główne korzyści z leczenia hipotensyjnego wynikają z samego obniżenia ciśnienia tętniczego, w znacznym stopniu niezależnie od tego, jakie leki zostały zastosowane w tym celu oraz (2) diuretyki tiazydowe (a także chlortalidon i indapamid), β -adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensynowego mogą odpowiednio obniżać ciśnienie tętnicze oraz powodować istotne i ważne zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Wszystkie te leki nadają się zatem do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego w monoterapii lub skojarzeniu. Każda z zalecanych klas może mieć szczególne właściwości, zalety i ograniczenia, które omówiono niżej, aby lekarze mogli dokonywać najtrafniejszego wyboru u poszczególnych pacjentów.

W części 4.4.5 wspomniano, że w dwóch ostatnio przeprowadzonych dużych próbach klinicznych [330, 332] oraz niedawnej metaanalizie [343] stwierdzono, że β -adrenolityki mniej skutecznie chronią przed udarem mózgu, chociaż są równie skuteczne jak inne leki, jeżeli chodzi o zmniejszanie ryzyka incydentów wieńcowych i zgonów. Wykazano korzyści ze stosowania β -adrenolityków u pacjentów z dławicą piersiową, niewydolnością serca oraz po niedawno przebytym zawale serca, a więc w przypadku występowania ważnych powikłań związanych z nadciśnieniem [482, 483, 567]. Wciąż zatem można rozważać stosowanie β -adrenolityków w ramach zarówno początkowego, jak i późniejszego leczenia hipotensyjnego. Ponieważ leki te sprzyjają wzrostowi masy ciała [568], wywierają niekorzystny wpływ na metabolizm lipidów oraz zwiększają (w porównaniu z innymi lekami) częstość występowania nowych przypadków cukrzycy [455, 458], nie powinny być preferowane

Ramka 10. Stanowisko ekspertów: wybór leków hipotensyjnych

- Główne korzyści z leczenia hipotensyjnego wynikają z samego obniżania ciśnienia tętniczego.
- Pięć głównych klas leków hipotensyjnych — diuretyki tiazydowe, antagoniści wapnia, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensynowego oraz β -adrenolityki — nadaje się do rozpoczęcia i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniach. Beta-adrenolityki, zwłaszcza w połączeniu z diuretykami tiazydowymi, nie powinny być stosowane u pacjentów z zespołem metabolicznym lub zagrożonych wystąpieniem cukrzycy.
- Ponieważ u wielu pacjentów konieczne jest stosowanie więcej niż jednego leku, nacisk na identyfikację najwłaściwszej pierwszej klasy leków jest często bezcelowy. Istnieje jednak wiele stanów, dla których dostępne są dowody przemawiające za wyborem określonych leków, albo jako początkowego leczenia, albo elementu leczenia skojarzonego.
- Dokonując wyboru określonego leku lub połączenia leków, a także unikając innych klas leków, należy brać pod uwagę następujące kwestie:
 1. Wcześniejsze korzystne lub niekorzystne doświadczenia pacjenta z określoną klasą leków.
 2. Wpływ leku na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego w kontekście indywidualnego profilu ryzyka u danego pacjenta.
 3. Obecność subklinicznych powikłań narządowych, jawnych klinicznie chorób układu sercowo-naczyniowego, choroby nerek lub cukrzycy, na które pewne leki mogą wywierać bardziej korzystny wpływ niż inne (ramka 11 i tab. VI).
 4. Występowanie innych chorób, które mogą ograniczać stosowanie określonych klas leków hipotensyjnych (tab. VII).
 5. Możliwość interakcji z lekami stosowanymi w leczeniu innych chorób.
 6. Koszt leków dla pacjenta lub świadczeniodawcy, chociaż rozważania dotyczące kosztów nie powinny nigdy przeważać nad kwestiami skuteczności, tolerancji oraz zapewnienia ochrony poszczególnym pacjentom.
- Należy zawsze zwracać uwagę na objawy uboczne leków, ponieważ są one najważniejszą przyczyną nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. Leki nie są równe pod względem działań

niepożądanych, zwłaszcza u poszczególnych pacjentów.

- Efekt hipotensyjny powinien się utrzymywać przez całą dobę. Można to sprawdzić za pomocą pomiarów ciśnienia w warunkach klinicznych lub pomiarów domowych tuż przed przyjęciem następnej dawki leków, a także za pomocą ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia (ABPM).
- Preferowane powinny być leki, które wywierają całodobowe działanie hipotensyjne przy podawaniu raz na dobę, ponieważ prosty schemat leczenia sprzyja przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych przez pacjentów.

Ramka 11. Stanowisko ekspertów: preferowane leki hipotensyjne**Subkliniczne powikłania narządowe**

LVH	ACEI, CA, ARB
Bezobjawowa miażdżycza	CA, ACEI
Mikroalbuminuria	ACEI, ARB
Dysfunkcja nerek	ACEI, ARB

Incydenty kliniczne

Przebyty udar mózgu	Każdy lek hipotensyjny
Przebyty MI	BB, ACEI, ARB
Dławica piersiowa	BB, CA
Niewydolność serca	Diuretyki, BB, ACEI, ARB, antagoniści aldosteronu
Migotanie przedsionków nawracające	ARB, ACEI
utrwalone	BB, CA nienależące do grupy pochodnych dihydropirydyny
Niewydolność nerek/białkomocz	ACEI, ARB, diuretyki pętlowe
Choroba tętnic obwodowych	CA

Inne stany

ISH (osoby w podeszłym wieku)	Diuretyki, CA
Zespół metaboliczny	ACEI, ARB, CA
Cukrzyca	ACEI, ARB
Ciąża	CA, metyldopa, BB
Osoby rasy czarnej	Diuretyki, CA

Skróty, ISH, izolowane nadcisnienie skurczowe; LVH, przerost lewej komory; MI, zawał serca; ACEI, inhibitory konwertazy angiotensynowej; ARB, antagoniści receptora angiotensynowego; BB, β -adrenolityki, CA, antagoniści wapnia

Tabela VI. Stany przemawiające za stosowaniem określonych klas leków hipotensyjnych**Table VI.** Conditions favouring use of some antihypertensive drugs versus others

Diuretyki tiazydowe	β -adrenolityki	Antagoniści wapnia (pochodne dihydropirydyny)	Antagoniści wapnia (werapamil/diltiazem)
<ul style="list-style-type: none"> Izolowane nadciśnienie skurczowe (w podeszłym wieku) Niewydolność serca Nadciśnienie u osób rasy czarnej 	<ul style="list-style-type: none"> Dławica piersiowa Po zawale serca Niewydolność serca Tachyarytmie Jaskra Ciąża 	<ul style="list-style-type: none"> Izolowane nadciśnienie skurczowe (w podeszłym wieku) Dławica piersiowa Przerost lewej komory Miażdżycę tętnic szyjnych/wieńcowych Ciąża Nadciśnienie u osób rasy czarnej 	<ul style="list-style-type: none"> Dławica piersiowa Miażdżycę tętnic szyjnych Częstoskurcz nadkomorowy
Inhibitory ACE	Antagoniści receptora angiotensynowego	Antagoniści aldosteronu	Diuretyki pętlowe
<ul style="list-style-type: none"> Niewydolność serca Dysfunkcja lewej komory Po zawale serca Nefropatia cukrzycowa Nefropatia niecukrzycowa Przerost lewej komory Miażdżycę tętnic szyjnych Białkomocz/Mikroalbuminuria Migotanie przedsionków Zespół metaboliczny 	<ul style="list-style-type: none"> Niewydolność serca Po zawale serca Nefropatia cukrzycowa Białkomocz/Mikroalbuminuria Przerost lewej komory Migotanie przedsionków Zespół metaboliczny Kaszel wywołany przez inhibitory ACE 	<ul style="list-style-type: none"> Niewydolność serca Po zawale serca 	<ul style="list-style-type: none"> Schyłkowa niewydolność nerek Niewydolność serca

u pacjentów z nadciśnieniem i współistniejącymi metabolicznymi czynnikami ryzyka, w tym z zespołem metabolicznym oraz jego głównymi elementami składowymi, czyli otyłością brzuszną, wysokim prawidłowym lub nieprawidłowym stężeniem glukozy we krwi na czczo oraz upośledzoną tolerancją glukozy, ponieważ stany te wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy [569, 570]. Dotyczy to również diuretyków tiazydowych, które w dużych dawkach nasilają zaburzenia lipidowe i wywierają działanie diabetogenne [455]. Tiazydy były często podawane razem z β -adrenolitykami w próbach klinicznych, w których stwierdzono względny wzrost częstości występowania nowych przypadków cukrzycy, a więc rozdzielenie udziału tych dwóch klas leków jest trudne. Zastrzeżenie to może natomiast nie dotyczyć β -adrenolityków o działaniu naczyniorozkurczowym, takich jak karwedilol i nebiwolol, które wywołują mniejsze zaburzenia metaboliczne lub są pozbawione takiego działania, a ich stosowanie wiąże się z mniejszą częstością występowania nowych przypadków cukrzycy w porównaniu z klasycznymi β -adrenolitykami [571,

572]. Beta-adrenolityki, inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensynowego są mniej skutecznymi lekami u osób rasy czarnej, u których preferowane powinny być diuretyki i antagoniści wapnia [299, 573].

Próby kliniczne, w których oceniano pośrednie punkty końcowe (subkliniczne powikłania narządowe), wskazują na inne różnice między poszczególnymi lekami hipotensyjnymi. Stwierdzano, że inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensynowego szczególnie skutecznie zmniejszają przerost lewej komory [349], w tym element włóknienia [219, 367], a także są dość skuteczne pod względem zmniejszania mikroalbuminurii i białkomoczu [308, 309, 430–432, 437] oraz zachowywania czynności nerek i opóźniania wystąpienia choroby nerek [308, 309, 430, 431, 434]. Natomiast antagoniści wapnia, oprócz skuteczności w przeroście lewej komory, przynoszą korzyści polegające na spowolnieniu progresji przerostu i miażdżycy tętnic szyjnych [220–222, 391, 392, 395].

Dowody korzyści ze stosowania innych klas leków hipotensyjnych są znacznie bardziej ograniczone. Wykazano, że α_1 -adrenolityki i leki o działaniu ośrodkowym (agoniści receptorów α_2 -adrenergicz-

Tabela VII. Bezwzględne i względne przeciwwskazania do stosowania leków hipotensyjnych**Table VII.** Compelling and possible contraindications to use of antihypertensive drugs

	Jednoznaczne	Możliwe
Diuretyki tiazydowe	Dna moczanowa	Zespół metaboliczny Nietolerancja glukozy Cięża
β-adrenolityki	Astma oskrzelowa Blok przedsionkowo-komorowy (II lub III stopnia)	Choroba tętnic obwodowych Zespół metaboliczny Nietolerancja glukozy Sportowcy i pacjenci aktywni fizycznie Przewlekła obturacyjna choroba płuc
Antagoniści wapnia (pochodne dihydropirydyny)		Tachyarytmie Niewydolność serca
Antagoniści wapnia (werapamil/diltiazem)	Blok przedsionkowo-komorowy (II lub III stopnia) Niewydolność serca	
Inhibitory ACE	Cięża Obrzęk naczynioruchowy Hiperkalemia Obustronne zwężenie tętnic nerkowych	
Antagoniści receptora angiotensynowego	Cięża Hiperkalemia Obustronne zwężenie tętnic nerkowych	
Antagoniści aldosteronu	Niewydolność nerek Hiperkalemia	

nych oraz leki modulujące receptory imidazolino- we) powodują odpowiednie obniżenie ciśnienia tętniczego i wywierają korzystne działanie metaboliczne [574]. Efekt hipotensyjny wykazano również dla antagonistów aldosteronu [575]. Ponieważ jedyna próba kliniczna, w której oceniano α_1 -adrenolityk (grupa leczona doksazosyną w badaniu ALLHAT), została przerwana, zanim można było uzyskać kluczowe dane [576], wciąż nie wiadomo, czy stosowanie α_1 -adrenolityków jako leczenia hipotensyjnego przynosi więcej korzyści czy szkód. Dotyczy to również leków o działaniu ośrodkowym i antagonistów aldosteronu. Wszystkie te leki były jednak często stosowane jako dodatkowe leczenie w próbach klinicznych, w których udokumentowano ochronny wpływ leczenia hipotensyjnego na układ sercowo-naczyniowy, a więc mogą być wykorzystywane w leczeniu

skojarzonym. Szczególnym wskazaniem do stosowania α_1 -adrenolityków jest łagodny przerost gruczołu krokowego. Aliskiren, nowy lek działający na układ reniny w miejscu jego aktywacji [577], jest już dostępny w Stanach Zjednoczonych, a wkrótce może się stać dostępny również w Europie. Wykazano, że lek ten skutecznie obniża ciśnienie tętnicze u pacjentów z nadciśnieniem podczas stosowania zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z diuretykiem tiazydowym [578–580], a w badaniach przedklinicznych stwierdzono, że zmniejsza białkomocz [581]. Wyrażono pogląd, że renina może wywierać działania niezależne od klasycznej kaskady renina–angiotensyna [577] i być czynnikiem prognostycznym niezależnym od wytwarzania angiotensyny II [582]. Na razie nie ma danych, które przekonująco potwierdziłyby te przypuszczenia, a także danych na temat ochronnego wpływu hamowania reniny na układ sercowo-naczyniowy.

Wybór klasy leków, od której należy rozpoczynać leczenie nadciśnienia, był zawsze przedmiotem wielu dyskusji. Obecnie istnieją jednak przekonujące dowody pochodzące z prób klinicznych, że u większości pacjentów w celu kontroli ciśnienia tętniczego potrzebne jest leczenie skojarzone [583]. Jeżeli pacjent przez całe życie ma przyjmować dwa lub więcej leków, jedynie minimalne znaczenie ma to, który z nich będzie stosowany w monoterapii w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. Klasy leków (a także poszczególne leki w obrębie danej klasy) różnią się jednak typami i częstością działań niepożądanych, które mogą wywoływać, a poszczególne osoby mogą się różnić podatnością na określone działanie niepożądane. Co więcej, leki mogą wywierać różny wpływ na czynniki ryzyka, uszkodzenia narządowe oraz poszczególne incydenty, a także wywierać swoiste działania ochronne w szczególnych grupach pacjentów. Powoduje to, że w pewnych okolicznościach wybór danego leku — samego lub w połączeniu z innymi lekami — staje się obowiązkowy lub zalecany. Dokonując wyboru leków lub podejmując decyzję o ich unikaniu, należy zasadniczo uwzględnić następujące kwestie: (1) wcześniejsze korzystne lub niekorzystne doświadczenia danego pacjenta z rozważaną klasą leków, zarówno pod względem efektu hipotensyjnego, jak i występowania działań niepożądanych; (2) wpływ leków na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego w odniesieniu do profilu tego ryzyka u danego pacjenta; (3) występowanie subklinicznych powikłań narządowych, jawnych klinicznie chorób układu sercowo-naczyniowego, choroby nerek lub cukrzycy, na które pewne leki mogą wywierać bardziej korzystny wpływ niż inne; (4) występowanie innych chorób, które mogą ograniczać możliwości stosowania określonych

klas leków hipotensyjnych; (5) możliwość wystąpienia interakcji z lekami stosowanymi w leczeniu innych chorób występujących u pacjenta; oraz (6) koszt leków dla pacjenta lub świadczeniodawcy. Rozważania dotyczące kosztów nie powinny jednak nigdy przeważać nad kwestiami skuteczności, tolerancji oraz zapewnienia ochrony poszczególnym pacjentom. Lekarze powinni preferować leki o długotrwałym działaniu i udokumentowanej zdolności skutecznego obniżania ciśnienia w ciągu całej doby przy podawaniu raz dziennie. Uproszczenie leczenia zwiększa stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów [584], a skuteczna całodobowa kontrola ciśnienia ma addytywne znaczenie prognostyczne w stosunku do kontroli ciśnienia w pomiarach gabinetowych [88]. Długodziałające leki zapewniają również bardziej jednorodny efekt hipotensyjny w ciągu całej doby, co minimalizuje zmienność ciśnienia tętniczego [585].

Kryteria wymienione w tej części umożliwiają wybór określonych leków lub ich połączenia u wielu pacjentów. Stany przemawiające za stosowaniem lub przeciwko stosowaniu różnych leków, a czasami stanowiące przeciwskazanie do ich stosowania wyszczególniono w tabelach VI i VII oraz w ramce 11, natomiast swoiste strategie terapeutyczne w szczególnych stanach oraz grupach pacjentów omówiono bardziej szczegółowo w części 7.

Dokonując początkowego wyboru leków, a także późniejszych modyfikacji leczenia, należy zwrócić uwagę na działania niepożądane, nawet jeżeli mają one czysto subiektywny charakter, ponieważ zdarzenia niepożądane są najważniejszą przyczyną nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów [584, 586]. Działania niepożądanych w czasie leczenia hipotensyjnego nie da się całkowicie uniknąć, ponieważ mogą one mieć częściowo podłoże psychologiczne, są bowiem zgłaszane również podczas podawania placebo [291]. Należy jednak dokładać wszelkich starań, aby ograniczać działania niepożądane leków i zachować odpowiednią jakość życia pacjenta, albo zastępując lek odpowiedzialny za takie objawy innym lekiem, albo unikając niepotrzebnego zwiększania dawki leku. Działania niepożądane diuretyków tiazydowych, β -adrenolityków i antagonistów wapnia są zależne od dawki, natomiast w przypadku antagonistów receptora angiotensynowego i inhibitorów ACE obserwuje się jedynie niewielki wzrost nasilenia objawów ubocznych wraz ze zwiększeniem dawki leku lub nie obserwuje się takiej zależności [587].

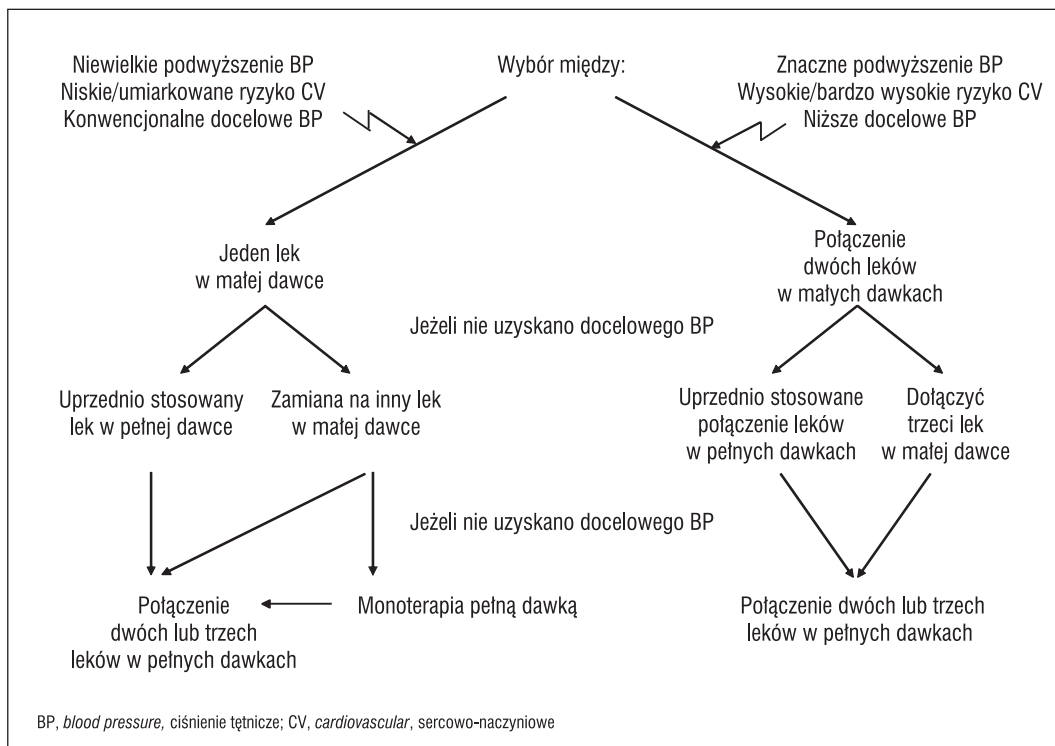
6.2.2. Monoterapia (ramka 12)

Leczenie można rozpocząć od podawania jednego leku, który początkowo należy zastosować w małej dawce. Jeżeli nie uzyskuje się kontroli ciśnienia, można zastosować pełną dawkę początkowego

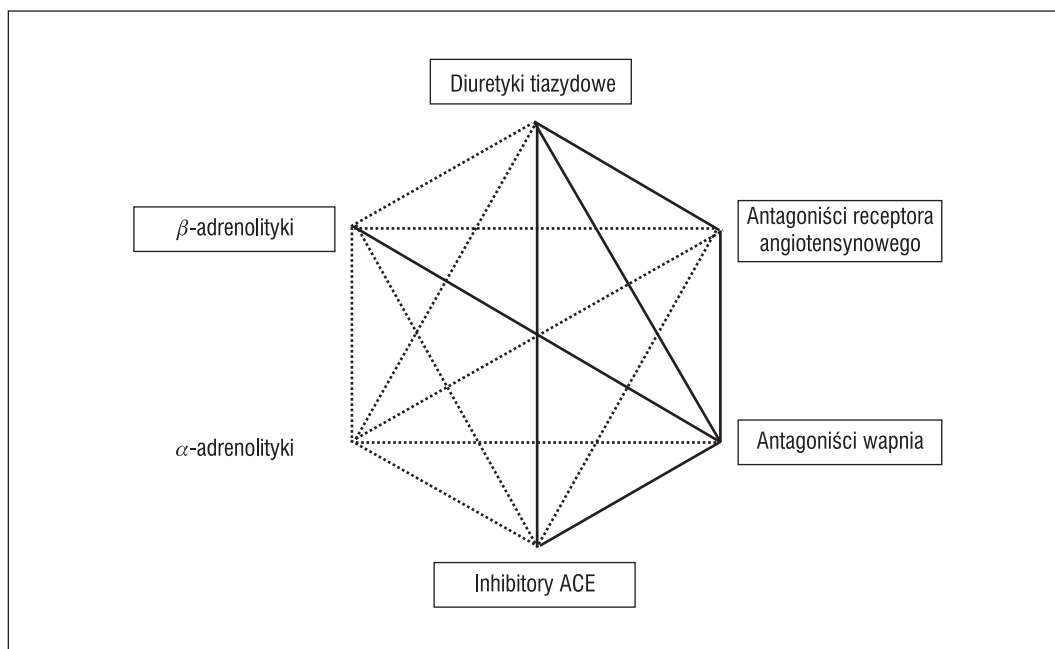
leku lub zastąpić go lekiem z innej klasy (który także powinien być podawany początkowo w małej, a następnie w pełnej dawce). Zamiana na lek z innej klasy jest konieczna, jeżeli pierwszy lek nie spowodował obniżenia ciśnienia tętniczego lub wywołał ważne działania niepożądane. Ta strategia „sekwencyjnej monoterapii” może pozwolić na identyfikację leku, na który dany pacjent reaguje najlepiej pod względem zarówno skuteczności, jak i tolerancji. Niemniej, mimo że odsetek pacjentów reagujących na leczenie (spadek ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg,

Ramka 12. Stanowisko ekspertów: monoterapia w porównaniu z leczeniem skojarzonym

- Niezależnie od stosowanego leku monoterapia pozwala na osiągnięcie docelowego ciśnienia tętniczego tylko u niewielkiej liczby pacjentów z nadciśnieniem.
- U większości pacjentów osiągnięcie docelowego ciśnienia wymaga stosowania więcej niż jednego leku. Dostępnych jest wiele skutecznych i dobrze tolerowanych połączeń leków.
- Jako początkowe leczenie można stosować monoterapię lub połączenie dwóch leków w małych dawkach, zwiększając następnie w razie potrzeby dawki lub liczbę leków (ryc. 3 i 4).
- Monoterapia może być początkowym leczeniem w przypadku niewielkiego wzrostu ciśnienia tętniczego oraz małego lub umiarkowanego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Połączenie dwóch leków w małych dawkach powinno być preferowanym leczeniem pierwszego wyboru, jeżeli początkowe ciśnienie tętnicze odpowiada nadciśnieniu stopnia 2. lub 3. bądź całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe jest wysokie lub bardzo wysokie (ryc. 3).
- Preparaty złożone będące stałymi połączeniami dwóch leków mogą pozwalać na uproszczenie schematu leczenia i zwiększać przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów.
- U niektórych pacjentów nie można uzyskać odpowiedniej kontroli ciśnienia za pomocą dwóch leków i konieczne jest stosowanie trzech lub więcej preparatów.
- W niepowikłanym nadciśnieniu oraz u pacjentów w podeszłym wieku leczenie hipotensyjne należy zwykle wdrażać stopniowo. U pacjentów z grupy większego ryzyka ciśnienie docelowe powinno zostać osiągnięte szybciej, co przemawia za stosowaniem od początku leczenia skojarzonego oraz częstszym modyfikowaniem dawek.



Rycina 3. Strategia leczenia hipertensyjnego oparta na monoterapii w porównaniu z terapią skojarzoną
Figure 3. Monotherapy versus combination therapy strategies



Rycina 4. Możliwe połączenia niektórych klas leków hipertensyjnych. Liniami ciągłymi zaznaczono połączenia preferowane w ogólnej populacji pacjentów z nadciśnieniem. Ramkami zaznaczono klasy leków, dla których udowodniono korzyści w kontrolowanych próbach klinicznych
Figure 4. Possible combinations between some classes of antihypertensive drugs. The preferred combinations in the general hypertensive population are represented as thick lines. The frames indicate classes of agents proven to be beneficial in controlled intervention trials

a ciśnienia rozkurczowego o ≥ 10 mm Hg) dowolnym lekiem w monoterapii wynosi w przybliżeniu 50% [588], każdy lek stosowany w monoterapii pozwala osiągnąć docelowe ciśnienie ($< 140/90$ mm Hg) u nie więcej niż 20–30% pacjentów w całej populacji chorych na nadciśnienie, z wyjątkiem chorych z nadciśnieniem stopnia I. [589, 590]. Co więcej, procedura dobierania najlepszego leku jest pracochłonna i frustrująca zarówno dla lekarzy, jak i dla pacjentów, co prowadzi do nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych oraz niepotrzebnego opóźnienia kontroli ciśnienia, która jest pilnie potrzebna u pacjentów z nadciśnieniem z grupy wysokiego ryzyka. Nadzieje w tej kwestii wiąże się z farmakogenomiką, która w przyszłości może pozwolić na identyfikację leków stwarzających największą szansę skuteczności oraz korzyści z leczenia u poszczególnych pacjentów. Należy zachęcać do prowadzenia badań w tej dziedzinie.

6.2.3. Leczenie skojarzone (ramka 12)

W większości prób klinicznych najczęściej stosowanym schematem leczenia umożliwiającym skuteczne obniżenie ciśnienia i osiągnięcie z góry zaplanowanego ciśnienia docelowego było połączenie dwóch lub więcej leków hipotensyjnych. Stwierdzono, że leczenie skojarzone jest jeszcze częściej potrzebne u pacjentów z cukrzycą, chorobą nerek lub z grupy wysokiego ryzyka, a zasadniczo zawsze wtedy, gdy dąży się do niższego ciśnienia docelowego [311]. Na przykład w niedawno przeprowadzonej dużej próbie klinicznej u pacjentów z nadciśnieniem z grupy wysokiego ryzyka mniej więcej 9 na 10 pacjentów otrzymywało co najmniej dwa leki hipotensyjne, aby uzyskać obniżenie ciśnienia poniżej 140/90 mm Hg [330].

W wytycznych ESH/ESC z 2003 roku [3] zalecano, aby nie ograniczać terapii dwulekowej tylko do często koniecznego kolejnego etapu leczenia po próbach monoterapii, ale również rozważać podawanie dwóch leków zamiast monoterapii jako leczenie pierwszego wyboru (ryc. 3). Oczywiście wadą rozpoczęcia leczenia od podawania dwóch leków jest potencjalne ryzyko narażenia niektórych pacjentów na podawanie niepotrzebnego drugiego leku. Natomiast wśród zalet takiego postępowania należy wymienić to, że (1) stosując leczenie skojarzone, można często podawać oba leki w dość małych dawkach, które rzadziej wywołują działania niepożądane w porównaniu z monoterapią pełną dawką; (2) można uniknąć frustracji związanej z wielokrotnym i bezowocnym poszukiwaniem skutecznej monoterapii u pacjentów z bardzo wysokim ciśnieniem lub powikłaniami narządowymi; (3) dostępne są stałe połączenia małych dawek dwóch leków w jednej tabletkie, dzięki czemu możliwe jest uproszczenie leczenia, co

poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów; ponadto (4) rozpoczęcie leczenia od połączenia dwóch leków może pozwolić na szybsze uzyskanie ciśnienia docelowego niż w przypadku monoterapii. Może to mieć zasadnicze znaczenie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, ponieważ w badaniu VALUE większe zmniejszenie ciśnienia tętniczego ($-3,8/-2,2$ mm Hg) w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia w grupie leczonej amlodipiną w porównaniu z grupą otrzymującą walsartan wiązało się z różnicą częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych na korzyść grupy leczonej bardziej skutecznie [335]. Należy więc rozważać terapię skojarzoną jako leczenie pierwszego wyboru, zwłaszcza w przypadku wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, czyli u osób, u których ciśnienie znacznie przekracza wartość progową upoważniającą do rozpoznania nadciśnienia (np. ciśnienie skurczowe przekraczające tę wartość o ponad 20 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe przekraczające ją o ponad 10 mm Hg), bądź jeżeli mniejszego stopnia podwyższenie ciśnienia wiąże się z licznymi czynnikami ryzyka, subklinicznymi powikłaniami narządowymi, cukrzycą, chorobą nerek lub współistniejącą jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego. We wszystkich tych sytuacjach istnieje potrzeba znacznego obniżenia ciśnienia (ze względu na początkowo wysokie wartości ciśnienia lub niższe ciśnienie docelowe), a efekt ten jest trudny do uzyskania za pomocą monoterapii.

Leki hipotensyjne z różnych klas można łączyć, jeżeli: (1) mają one różne i uzupełniające się mechanizmy działania; (2) uzyskano dowody, że efekt hipotensyjny danego leczenia skojarzonego jest większy od efektu podawania poszczególnych jego składników; (3) połączenie leków może się charakteryzować korzystnym profilem tolerancji, ponieważ uzupełniające się mechanizmy działania powodują minimalizację działań niepożądanych poszczególnych leków. Następujące połączenia dwulekowe, zaznaczone liniami ciągłymi na schemacie przedstawionym na rycinie 4, okazały się skuteczne i dobrze tolerowane, a ponadto zastosowano je z powodzeniem w randomizowanych próbach klinicznych, w których oceniano skuteczność leczenia:

- Diuretyk tiazydowy i inhibitor ACE,
- Diuretyk tiazydowy i antagonist receptoru angiotensynowego,
- Antagonista wapnia i inhibitor ACE,
- Antagonista wapnia i antagonist receptoru angiotensynowego,
- Antagonista wapnia i diuretyk tiazydowy,
- Beta-adrenolityk i antagonist wapnia (z grupy pochodnych dihydropirydyny).

Połączenie diuretyku tiazydowego i β -adrenolityku jest tradycyjnym połączeniem stosowanym z powodzeniem w wielu próbach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub aktywne leczenie, ale obecnie istnieją dane wskazujące na to, że leki te wywierają niekorzystne działania metaboliczne, które mogą być bardziej nasilone, kiedy podaje się je razem (patrz części 4.4.5 i 4.5.5). Tego połączenia, chociaż wciąż stanowi ono jeden z pełnoprawnych sposobów leczenia, należy więc unikać u pacjentów z zespołem metabolicznym, a także w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia cukrzycy. Połączenie tiazydu i diuretyku oszczędzającego potas (amiloridu, triamterenu lub spironolaktonu) jest powszechnie stosowane od lat w celu zapobiegania utracie potasu związanej z podawaniem tiazydu, co może zmniejszać ryzyko nagłego zgonu [591], zapobiegać nietolerancji glukozy oraz zmniejszać częstość występowania cukrzycy związanej z hipokaliemią wywołaną przez tiazyd [592, 593]. Przedmiotem niedawnych badań było połączenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensynowego. Mimo że leki wchodzące w skład tego połączenia mogą interferować — wprawdzie na różnych poziomach — z tym samym mechanizmem fizjologicznym, stwierdzono, że takie połączenie powoduje nieco większe obniżenie ciśnienia tętniczego oraz silniej wpływa na zmniejszenie białkomoczu niż każdy z jego składników oddzielnie, zarówno w nefropatii cukrzycowej, jak i nefropatii niezwiązanej z cukrzycą [446, 594]. Wykazano również, że takie skojarzenie poprawia przeżywalność w niewydolności serca [595]. Mimo że wciąż nie jest jasne, czy podobnych korzyści nie można by uzyskać, zwiększając po prostu dawkę jednego z jej składników w monoterapii [449, 596], więcej danych na temat korzyści z łączenia inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensynowego dostarczy badanie ONTARGET [339]. Możliwe są również inne połączenia, ale stosuje się je rzadziej, a dowody ich skuteczności terapeutycznej są bardziej ograniczone. Niektóre z tych kombinacji zaznaczono liniami przerywanymi na schemacie na rycinie 4.

Należy wreszcie zauważyć, że obecnie powszechnie są dostępne połączenia dwóch leków w jednej tabletkie, zwykle w małych dawkach (choć czasami zarówno w mniejszych, jak i większych dawkach), a zwłaszcza połączenia antagonisty receptora angiotensynowego z diuretykiem tiazydowym, inhibitora ACE z diuretykiem tiazydowym lub antagonistą wapnia, β -adrenolityku z diuretykiem oraz tiazydu z diuretykiem oszczędzającym potas. Mimo że stała proporcja dawek składników leku złożonego ogranicza elastyczność zwiększania i zmniejszania intensywności leczenia, stosowanie stałych kombinacji

zmniejsza liczbę tabletek, które muszą być przyjmowane przez pacjenta, a to wywiera korzystny wpływ na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych [584, 597]. Preparatami złożonymi można zastępować stosowane do tej pory dwa leki, za pomocą których uzyskano dobrą kontrolę ciśnienia, ale stałe połączenia małych dawek można również rozważać jako leczenie pierwszego wyboru, o ile jest wskazane rozpoczęcie leczenia od połączenia dwóch leków, a nie monoterapii. Należy podkreślić, że połączenia dwóch leków nie zawsze umożliwiają uzyskanie odpowiedniej kontroli ciśnienia i u niektórych pacjentów konieczne jest stosowanie trzech lub czterech leków, zwłaszcza w przypadku występowania choroby nerek lub innych powikłanych postaci nadciśnienia. Dalsze informacje na temat zalet tej strategii leczenia będą dostępne po ukończeniu badania ACCOMPLISH [598], w którym porównuje się wpływ leczenia rozpoczynanego stałym połączeniem inhibitora ACE i antagonisty wapnia lub diuretyku na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

7. Postępowanie w szczególnych sytuacjach

7.1. Osoby w podeszłym wieku (ramka 13)

U starszych pacjentów leczenie hipotensyjne przynosi korzyści polegające na zmniejszeniu chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych niezależnie od tego, czy występuje nadciśnienie skurczowo-rozkurczowe, czy izolowane nadciśnienie skurczowe [294, 471]. Wykazano to w wielu randomizowanych próbach klinicznych, do których włączano pacjentów w wieku 60–70 lat lub więcej. W metaanalizie tych prób klinicznych wykazano, że zmniejszenie częstości występowania śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów sercowo-naczyniowych, a także udaru mózgu nastąpiło również u leczonych pacjentów w wieku 80 lat lub więcej, chociaż śmiertelność ogólna nie uległa zmniejszeniu [599]. Korzystny wpływ na chorobowość, ale nie na śmiertelność u osób w bardzo podeszłym wieku został ostatnio potwierdzony we wstępnym badaniu HYVET [600].

W randomizowanych, kontrolowanych próbach klinicznych wykazano korzyści z leczenia hipotensyjnego w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia u pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem skurczowo-rozkurczowym, u których jako leczenie pierwszego wyboru stosowano diuretyk lub β -adrenolityk [281, 282, 287, 288]. W niedawno przeprowadzonej metaanalizie stwierdzono, że u pacjentów w podeszłym wieku β -adrenolityki mogą wywie-

Ramka 13. Leczenie hipotensyjne pacjentów w podeszłym wieku

- W randomizowanych próbach klinicznych u pacjentów w wieku ≥ 60 lat z nadciśnieniem skurczowo-rozkurczowym lub izolowanym nadciśnieniem skurczowym wykazano, że leczenie hipotensyjne umożliwia znaczne zmniejszenie chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.
- Farmakoterapię można rozpocząć od podawania diuretyków tiazydowych, antagonistów wapnia, antagonistów receptora angiotensynowego, inhibitorów ACE oraz β -adrenolityków, zgodnie z ogólnymi zaleceniami. W próbach klinicznych dotyczących leczenia izolowanego nadciśnienia skurczowego wykazano korzyści ze stosowania tiazydów i antagonistów wapnia, ale subanalizy przeprowadzone w innych próbach klinicznych dowodzą również skuteczności antagonistów receptora angiotensynowego.
- Początkowe dawki powinny być mniejsze, a późniejsze zwiększanie intensywności leczenia powinno następować bardziej stopniowo ze względu na większe prawdopodobieństwo działań niepożądanych, zwłaszcza u wrażliwych na takie działania osób w bardzo podeszłym wieku.
- Docelowe ciśnienie tętnicze jest takie samo jak u młodszych pacjentów, czyli $< 140/90$ mm Hg lub jeszcze mniej, jeżeli jest to dobrze tolerowane. Wielu pacjentów w podeszłym wieku wymaga dwóch lub więcej leków w celu uzyskania kontroli ciśnienia, a szczególnie trudne może być obniżenie ciśnienia skurczowego poniżej 140 mm Hg.
- Farmakoterapia powinna być dostosowana do czynników ryzyka, powikłań narządowych oraz współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego i innych chorób, które często występują u osób w podeszłym wieku. Ze względu na zwiększone ryzyko ortostatycznych spadków ciśnienia należy zawsze dokonywać jego pomiarów również w pozycji stojącej.
- U osób w wieku 80 lat lub więcej dowody korzyści z leczenia hipotensyjnego są na razie niejednoznaczne. Nie ma jednak powodu, aby przerywać skuteczne i dobrze tolerowane leczenie, kiedy pacjent osiągnie wiek 80 lat.

rać mniej korzystny wpływ na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych niż diuretyki, ale u wielu z tych pacjentów stosowano diuretyki razem

z β -adrenolitykami [601]. W próbach klinicznych dotyczących izolowanego nadciśnienia skurczowego lekiem pierwszego wyboru był diuretyk [280] lub antagonistą wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny [284]. Leczenie rozpoczynano od leku z tej ostatniej klasy także w dwóch próbach klinicznych przeprowadzonych w Chinach, jednej dotyczącej nadciśnienia skurczowo-rozkurczowego [285], a drugiej dotyczącej izolowanego nadciśnienia skurczowego [286], w których stosowano naprzemiennie, a nie losowo przypisywanie leków. We wszystkich tych próbach klinicznych aktywne leczenie miało przewagę nad placebo lub brakiem leczenia. Inne klasy leków stosowano tylko w próbach klinicznych porównujących „nowsze” klasy leków ze „starszymi”. W badaniu STOP-2 [314] stwierdzono, że częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych była podobna u pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem losowo włączonych do grupy otrzymującej antagonistę wapnia, inhibitor ACE lub konwencjonalne leczenie diuretykiem i β -adrenolitykiem, a w badaniu ALLHAT [322] wykazano, że diuretyk, antagonistą wapnia i inhibitor ACE wpływały w takim samym stopniu na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych także w podgrupie pacjentów w wieku powyżej 65 lat. W badaniu LIFE [332] wykazano, że u pacjentów w wieku 55–80 lat z nadciśnieniem tętniczym i cechami przerostu lewej komory antagonistą receptora angiotensynowego, losartan, skuteczniej zmniejszał częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych, a zwłaszcza udaru mózgu, niż β -adrenolityk, atenolol, a dotyczyło to także pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym [602]. W badaniu SCOPE [307] wykazano zmniejszenie częstości występowania nieprowadzących do zgonu udarów mózgu u pacjentów w wieku 70 lat lub więcej z nadciśnieniem tętniczym, leczonych połączeniem leków hipotensyjnych obejmujących antagonistę receptora angiotensynowego, kandesartan, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi leczenie hipotensyjne bez kandesartanu. W analizie podgrup w badaniu SCOPE u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym wykazano istotne zmniejszenie częstości występowania udaru mózgu o 42% w grupie otrzymującej kandesartan [603]. Wydaje się zatem, że korzyści z leczenia starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano dla co najmniej jednego reprezentatywnego leku z kilku klas, czyli diuretyków, β -adrenolityków, antagonistów wapnia, inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensynowego. Nie ma więc dostatecznych podstaw, aby stosować strategię różnego wyboru leków hipotensyjnych w zależności od wieku pacjenta [344].

Leczenie hipotensyjne u pacjentów w podeszłym wieku powinno się rozpoczynać zgodnie z ogólnymi zasadami. Przed rozpoczęciem oraz podczas leczenia należy zawsze mierzyć ciśnienie tętnicze zarówno w pozycji siedzącej, jak i stojącej, ponieważ leki hipotensyjne mogą zwiększać i tak już zwiększone w tej grupie ryzyko ortostatycznych spadków ciśnienia [604]. U starszych pacjentów, częściej niż u młodszych chorych, występują także inne czynniki ryzyka, powikłania narządowe oraz choroby współistniejące, zarówno układu sercowo-naczyniowego, jak i inne. Oznacza to, że wybór pierwszego leku musi często uwzględniać indywidualną charakterystykę pacjenta. Co więcej, wielu pacjentów będzie wymagało dwóch lub więcej leków w celu uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia, ponieważ u chorych w podeszłym wieku obniżenie ciśnienia skurczowego poniżej 140 mm Hg sprawia niezręcznie szczególnie trudności [492, 605].

Optymalne ciśnienie rozkurczowe, które należy uzyskać podczas leczenia, nie zostało ustalone. W analizie przeprowadzonej *post hoc* autorzy badania SHEP oceniali rolę ciśnienia rozkurczowego w czasie leczenia u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym [606]. Doszli do wniosku, że uzyskane ciśnienie rozkurczowe mniejsze niż 70 mm Hg, a zwłaszcza mniejsze niż 60 mm Hg, identyfikuje grupę wysokiego ryzyka, w której wyniki leczenia są gorsze. Autorzy wyrazili pogląd, że mogło to wynikać z nadmiernie intensywnego leczenia. W badaniu Syst-Eur nie uzyskano jednak danych wskazujących na szkodliwość obniżenia ciśnienia aż do wartości ciśnienia rozkurczowego równej 55 mm Hg (poniżej której nie było dostatecznych danych), z wyjątkiem pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie na początku obserwacji [607]. Co więcej, w tej samej próbie klinicznej niskie ciśnienie rozkurczowe wiązało się z większą śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych także w grupie otrzymującej placebo, a więc można sądzić, że wzrost ryzyka u tych pacjentów nie wynika z nadmiernie intensywnego leczenia. Większą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i innych niż sercowo-naczyniowe w przypadku ciśnienia rozkurczowego mniejszego niż 60 mm Hg, a ciśnienia skurczowego mniejszego niż 120 mm Hg stwierdzono w metaanalizie obejmującej kilka tysięcy pacjentów [487]. Wskazuje to na odwrotną zależność przyczynowo-skutkową, czyli że początkowo wyższe ryzyko może być odpowiedzialne za nadmierny spadek ciśnienia tętniczego podczas leczenia, a nie odwrotnie. Należy przeprowadzić dalsze badania w celu ustalenia, do jakich wartości można bezpiecznie obniżać ciśnienie tętnicze u pacjentów w podeszłym wieku, a zwłaszcza jaką

wartość ciśnienia rozkurczowego można zaakceptować, dążąc do optymalnej kontroli izolowanego nadciśnienia skurczowego podczas leczenia.

7.2. Cukrzyca (ramki 14 i 15)

Rozróżniamy dwa typy cukrzycy; typ 1 występuje zwykle u młodszych osób, charakteryzuje się zniszczeniem komórek β i bezwzględnym niedoborem insuliny, natomiast typ 2 jest bardziej typowy dla osób w średnim i starszym wieku, charakteryzuje się zmniejszeniem zdolności insuliny do ułatwiania transportu glukozy przez błonę komórek mięśni szkieletowych, chociaż mogą również występować zaburzenia wydzielania insuliny [168]. Cukrzyca typu 2 występuje mniej więcej 10–20 razy częściej niż insulinozależna cukrzyca typu 1, a częstość nadciśnienia w tym typie cukrzycy sięga 70–80% [453].

Wykazano jednoznacznie, że współistnienie nadciśnienia i cukrzycy dowolnego typu znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia nefropatii i innych powikłań narządowych, prowadząc do znacznie większej częstości występowania udarów mózgu, choroby wieńcowej, zastoinowej niewydolności serca, choroby tętnic obwodowych, a także śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [454]. Jak omówiono w części 3.6.3, występowanie mikroalbuminurii jest wczesnym markerem choroby nerek [245] oraz wskaźnikiem zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego [178, 186, 248]. Dane na temat ochronnego wpływu leczenia hipotensyjnego na ryzyko sercowo-naczyniowe w cukrzycy typu 1 są ograniczone, chociaż uzyskano dane wskazujące na to, że zarówno konwencjonalne leczenie, jak i leczenie inhibitorem ACE opóźnia progresję nefropatii [434, 608].

Dostępne dowody omówione w części 4.4 nie pozostawiają wątpliwości, że obniżanie ciśnienia tętniczego w cukrzycy typu 2 wywiera znaczny ochronny wpływ na układ sercowo-naczyniowy niezależnie od rodzaju zastosowanego leku czy leków [296, 609]. W badaniach z grupą kontrolną placebo, w których uzyskano korzystne wyniki, stosowano diuretyki (często w połączeniu z β -adrenolitykami), antagonistów wapnia oraz inhibitory ACE. Można na tej podstawie wyciągnąć wniosek, że nawet w cukrzycy korzystny wpływ leczenia hipotensyjnego na układ sercowo-naczyniowy wynika głównie z samego obniżenia ciśnienia tętniczego. Z niedawno przeprowadzonej metaanalizy wynika, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 niższe ciśnienie docelowe może przynosić nawet większe korzyści sercowo-naczyniowe niż u pacjentów bez cukrzycy [296]. Za zaleceniem rozpoczęcia leczenia już wtedy, gdy ciśnienie mieści się jeszcze w zakresie wartości wysokich prawidłowych oraz obniżania ciśnienia do mniej niż 130/80 mm Hg

Ramka 14. Leczenie hipotensyjne chorych na cukrzycę

- Jeżeli jest to wskazane, wszystkich pacjentów z cukrzycą należy zachęcać do stosowania intensywnych metod nefarmakologicznych, zwracając szczególną uwagę na redukcję masy ciała i zmniejszenie spożycia soli w cukrzycy typu 2.
- Docelowe ciśnienie tętnicze powinno wynosić < 130/80 mm Hg, a podawanie leków hipotensyjnych można rozpocząć już wtedy, gdy ciśnienie mieści się w zakresie wartości wysokich prawidłowych.
- W celu obniżenia ciśnienia można stosować wszystkie skuteczne i dobrze tolerowane leki hipotensyjne. Często konieczne jest łączne stosowanie dwóch lub więcej leków.
- Dostępne dane wskazują na to, że obniżanie ciśnienia tętniczego chroni również przed występowaniem i rozwojem uszkodzenia nerek. Pewną dodatkową ochronę można uzyskać poprzez stosowanie inhibitora układu renina–angiotensyna (antagonisty receptora angiotensynowego lub inhibitora ACE).
- Inhibitor układu renina–angiotensyna powinien być stałym składnikiem leczenia skojarzonego oraz preferowanym lekiem w monoterapii.
- Mikroalbuminuria powinna skłaniać do stosowania leków hipotensyjnych już wtedy, gdy ciśnienie mieści się w zakresie wartości wysokich prawidłowych. Inhibitory układu renina–angiotensyna silniej wpływają na zmniejszenie białkomoczu, dlatego w takiej sytuacji powinny być preferowanymi lekami.
- Planując strategię leczenia, należy rozważyć interwencję ukierunkowaną na wszystkie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, włącznie ze stosowaniem statyny.
- Ze względu na większe ryzyko ortostacyjnych spadków ciśnienia należy dokonywać jego pomiarów również w pozycji stojącej.

przemawiają dane omówione w częściach 5.1. i 5.2. Mniej jednoznacznie wykazano, że takie niższe ciśnienie docelowe opóźnia również rozwój nefropatii cukrzycowej (*patrz* część 4.5.4).

W kilku randomizowanych, kontrolowanych próbach klinicznych oceniano, czy w cukrzycy typu 2 niektóre leki hipotensyjne mogą wywierać swoiste działanie nefroprotecyjne, które zwiększałoby korzyści związane z samym obniżaniem ciśnienia. Jak omówiono w części 4.5.4, uzyskano dowody przewa-

Ramka 15. Leczenie hipotensyjne pacjentów z dysfunkcją nerek

- Dysfunkcja i niewydolność nerek wiążą się z bardzo dużym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych.
- Ochrona przed progresją dysfunkcji nerek wymaga spełnienia dwóch głównych warunków: a) ścisłej kontroli ciśnienia tętniczego (< 130/80 mm Hg, a nawet mniej, jeżeli białkomocz przekracza 1 g/d); b) zmniejszenia białkomoczu do wartości jak najbliższych normy.
- Osiągnięcie docelowego ciśnienia tętniczego wymaga zwykle stosowania połączenia kilku leków hipotensyjnych (w tym diuretyku pętlowego).
- W celu zmniejszenia białkomoczu konieczne jest stosowanie antagonisty receptora angiotensynowego, inhibitora ACE lub połączenia leków z obu tych klas.
- Uzyskano niejednoznaczne dane na temat tego, czy blokada układu renina–angiotensyna przynosi swoiste korzyści pod względem zapobiegania stwardnieniu nerek lub opóźniania jego rozwoju u pacjentów z nadciśnieniem bez cukrzycy i białkomoczu, z wyjątkiem być może Afroamerykanów. Wydaje się jednak, że stosowanie jednego z tych leków w ramach leczenia skojarzonego, wymaganego u takich pacjentów, jest dobrze uzasadnione.

U pacjentów z uszkodzeniem nerek trzeba często rozważać zintegrowaną interwencję terapeutyczną (obejmującą leczenie hipotensyjne, statynę i leczenie przeciwplatekcyjne), ponieważ w tej sytuacji ryzyko sercowo-naczyniowe jest niezwykle duże.

gi antagonistów receptora angiotensynowego i inhibitorów ACE, które są szczególnie silne w odniesieniu do prewencji i ograniczania mikroalbuminurii oraz białkomoczu.

Podsumowując, u pacjentów z cukrzycą typu 2 można zalecać obniżanie ciśnienia tętniczego, jeżeli tylko jest to możliwe, do wartości poniżej 130/80 mm Hg. Należy stosować intensywne modyfikacje stylu życia, ze szczególnym naciskiem na interwencje sprzyjające zmniejszeniu masy ciała (ograniczenie wartości energetycznej pożywienia i zwiększona aktywność fizyczna), ponieważ nadwaga i otyłość występują często w cukrzycy typu 2, a zmniejszenie masy ciała wiąże się z pewnym obniżeniem ciśnienia tętniczego i poprawą tolerancji glukozy [168]. Podawanie

leków hipotensyjnych należy rozważyć również wtedy, gdy ciśnienie mieści się w zakresie wartości wysokich prawidłowych, a także w przypadku występowania mikroalbuminurii [319, 473–475]. Zasadniczo można rozważać stosowanie wszystkich klas leków, pamiętając o tym, że uzyskanie skutecznej kontroli ciśnienia w cukrzycy może być szczególnie trudne i często konieczne jest w tym celu połączenie dwóch lub więcej leków. Beta-adrenolityki i diuretyki tiazydowe nie powinny być preferowane jako leki pierwszego wyboru, ponieważ mogą nasilać oporność na insulinę, zmuszając do zwiększenia dawek lub liczby stosowanych leków przeciwcukrzycowych [316, 331]. Dostępne dowody wskazują na to, że w przypadku mikroalbuminurii lub nefropatii cukrzycowej leczenie należy rozpoczynać lekiem działającym na układ renina–angiotensyna lub zestawem obejmującym taki lek. Ze względu na niedawno uzyskane dane, z których wynika, że hamowanie aktywności ACE w cukrzycy typu 2 zapobiega pojawianiu się mikroalbuminurii [432], inhibitory ACE można zalecać w celu pierwotnej prewencji nefropatii. Należy również rozważyć stosowanie leków hipolipemizujących, ponieważ w badaniu CARDS stwierdzono, że pacjenci z cukrzycą odnoszą korzyści ze ścisłej kontroli profilu lipidowego [610].

7.3. Choroba naczyń mózgowych (ramka 16)

7.3.1. Udary mózgu i incydenty przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego

Już w zaleceniach ESH/ESC z 2003 roku przedstawiono dowody, że leczenie hipotensyjne przynosi korzyści u pacjentów z udarem mózgu lub incydemem przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie. Dowody te były oparte na wynikach dwóch randomizowanych prób klinicznych w porównaniu z grupą kontrolną placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (badania PATS z użyciem diuretyku — indapamidu [289] oraz badania PROGRESS, w którym stosowano inhibitor ACE, perindopril, często w połączeniu z indapamidem [283]). W obu tych badaniach wykazano zmniejszenie częstości występowania ponownych udarów mózgu w grupie aktywnie leczonej o mniej więcej 30%. Korzyści z leczenia obserwowano zarówno u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jak i u pacjentów, u których ciśnienie na początku obserwacji było prawidłowe. Trend w kierunku korzystnego efektu podawania inhibitora ACE w porównaniu z placebo stwierdzono również w podgrupie pacjentów z udarem mózgu w wywiadach, których włączono do badania HOPE [611]. Obniżanie ciśnienia tętniczego jest więc

Ramka 16. Leczenie hipotensyjne pacjentów z chorobą naczyń mózgowych

- U pacjentów z udarem mózgu lub incydemem przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie leczenie hipotensyjne znacznie zmniejsza częstość występowania ponownych udarów mózgu, a także zmniejsza współistniejące wysokie ryzyko incydentów sercowych.
- Leczenie hipotensyjne przynosi korzyści u pacjentów z nadciśnieniem, a także u osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym. Docelowe ciśnienie tętnicze powinno wynosić < 130/80 mm Hg.
- Ponieważ dane uzyskane w próbach klinicznych wskazują na to, że korzyść z leczenia wynika przede wszystkim z samego obniżenia ciśnienia, można stosować wszystkie dostępne leki i ich racjonalne połączenie. W próbach klinicznych uzyskano dane dotyczące głównie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensynowego, które stosowano razem z diuretykami i innymi konwencjonalnymi lekami. Potrzeba jednak więcej dowodów, zanim będzie można uznać, że udowodniono swoisty ochronny wpływ inhibitorów układu renina–angiotensyna na naczynia mózgowie.
- Na razie nie ma dowodów na to, że obniżanie ciśnienia tętniczego przynosi korzyści w świeżym udarze mózgu, ale toczą się dalsze badania. Do czasu uzyskania nowych danych leczenie hipotensyjne należy rozpocząć wtedy, gdy nastąpi stabilizacja sytuacji klinicznej po udarze, zwykle po kilku dniach od incydemu. Potrzebne są dodatkowe badania w tej dziedzinie, ponieważ zaburzenia czynności poznawczej występują u około 15% osób, a otępienie u około 5% osób w wieku ≥ 65 lat.
- W badaniach obserwacyjnych stwierdzono związek między ciśnieniem tętniczym a pogarszaniem się czynności poznawczej i występowaniem otępienia. Uzyskano pewne dowody wskazujące na to, że jedno i drugie można nieco opóźnić poprzez leczenie hipotensyjne.

skuteczną strategią prewencji wtórnej u pacjentów z chorobą naczyń mózgowych nawet wtedy, gdy początkowe ciśnienie wynosi mniej niż 140/90 mm Hg, jak omówiono w części 5.1.

Od czasu opublikowania zaleceń z 2003 roku uzyskano dalsze dowody wyjaśniające rolę leczenia

hipotensyjnego u pacjentów z chorobą naczyń mózgowych. W dodatkowej analizie danych z badania PROGRESS dowiedziono, że korzyść dotyczy zarówno występowania udaru niedokrwiennego, jak i udaru krwotocznego [283], a jej wielkość jest proporcjonalna do wielkości obniżenia ciśnienia tętniczego [480]. W tej próbie klinicznej skojarzone leczenie perindopilem i indapamidem spowodowało zmniejszenie ciśnienia skurczowego o 12,3 mm Hg, a częstości występowania udaru mózgu o 43% (w tym udarów niedokrwiennych o 36%, a udarów krwotocznych o 76%), natomiast stosowanie samego perindoprilu spowodowało jedynie niewielkie obniżenie ciśnienia skurczowego i nieistotne zmniejszenie częstości występowania udaru mózgu (o 5%). Wartości, do których należy obniżyć ciśnienie, aby uzyskać maksymalne korzyści u pacjentów po udarze lub incydencie przemijającego niedokrwienia mózgu, nie są dokładnie znane, chociaż ze wspomnianej analizy *post hoc* danych z badania PROGRESS [480] wynika, że docelowe ciśnienie skurczowe powinno wynosić mniej niż 130 mm Hg.

Uzyskano również dane na temat stosowania antagonistów receptora angiotensynowego. W analizie podgrup w badaniu SCOPE wykazano istotne zmniejszenie częstości występowania udarów mózgu i poważnych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z udarem mózgu w wywiadzie, którym podawano kandesartan, w porównaniu z grupą otrzymującą podstawowe leczenie oraz placebo [612]. Jak podsumowano w części 4.4.4, w badaniu MOSES [333] u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przebyłym incydemem mózgowo-naczyniowym częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych była mniejsza o 31% w grupie otrzymującej antagonistę receptora angiotensynowego — eprosartan, niż w grupie otrzymującej antagonistę wapnia — nitrendipinę, natomiast zmniejszenie częstości występowania ponownych udarów mózgu (o 12%) nie osiągnęło istotności statystycznej. W sumie wydaje się, że rola obniżania ciśnienia tętniczego jest bardzo dobrze udokumentowana, natomiast porównawcza skuteczność różnych leków hipotensyjnych w zapobieganiu ponownym udarom mózgu wymaga dalszych badań.

Dostępne są jedynie ograniczone informacje na temat pożądaných wartości oraz najlepszych metod obniżania ciśnienia tętniczego w ostrej fazie udaru. Dane kazuistyczne i patofizjologiczne pozwalają sądzić, że ze względu na upośledzenie autoregulacji krążenia mózgowego w ostrym udarze (zwłaszcza w obszarze zawału lub krwawienia oraz w strefie dookoła ogniska udarowego) szybkie obniżenie ciśnienia może prowadzić do niedostatecznej perfuzji strefy granicznej (*penumbra*) i rozszerzenia się

obszaru uszkodzenia [613]. W ostatnio przeprowadzonej próbie klinicznej, obejmującej 339 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie kandesartanu począwszy od pierwszego dnia po udarze spowodowało jednak istotne i znaczne zmniejszenie łącznej liczby zgonów z wszystkich przyczyn oraz incydentów sercowo-naczyniowych w ciągu 12 miesięcy [614]. Ponieważ kandesartan podawano w obu grupach, z wyjątkiem pierwszych kilku dni, w ciągu których antagonistę receptora angiotensynowego otrzymywała tylko jedna z grup, obserwowana korzyść wynikała albo z efektu niezależnego od ciśnienia tętniczego, albo z ochronnego wpływu szybciej uzyskiwanej kontroli ciśnienia. W celu wyjaśnienia tej kwestii konieczne są dalsze randomizowane badania dotyczące leczenia hipotensyjnego w ostrej fazie udaru; kilka takich badań jest obecnie prowadzonych [615, 616]. Na razie należy zachowywać ostrożność, obniżając ciśnienie w ciągu pierwszych kilku godzin po udarze, także ze względu na spostrzeżenie, że często obserwowane w takich okolicznościach podwyższone ciśnienie tętnicze ulega na ogół samoistnemu obniżeniu w ciągu następnych dni [614]. Z drugiej strony, znaczny wzrost ciśnienia tętniczego u takich pacjentów może być groźny dla życia, a niezwłoczne obniżenie ciśnienia jest niezbędne w przypadku obrzęku płuc, rozwarstwienia aorty lub niedawno przebytego zawału serca. We wszystkich takich sytuacjach ciśnienie należy obniżyć powoli, w dokładnie kontrolowanych warunkach.

7.3.2. Dysfunkcja poznawcza i otępienie

W kilku badaniach obserwacyjnych wykazano, że podwyższone ciśnienie tętnicze wiąże się z zaburzeniami czynności poznawczych, a u pacjentów z nadciśnieniem bądź z wywiadem w kierunku nadciśnienia kilka form otępienia występuje częściej niż u osób z prawidłowym ciśnieniem [270–272]. Wiadomo, że podwyższone ciśnienie prowadzi do choroby małych naczyń, która jest odpowiedzialna za udary lakunarne oraz zmiany w istocie białej — jedne i drugie występujące częściej u osób z nadciśnieniem i związane z pogorszeniem czynności poznawczych [270, 617–620].

Chociaż uzyskano jednoznaczne dowody, że obniżenie ciśnienia wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka udaru mózgu, korzystny wpływ leczenia hipotensyjnego na klinicznie słabiej wyrażone postaci choroby naczyń mózgowych, takie jak zmiany w istocie białej, upośledzenie czynności poznawczych i progresja otępienia, jest mniej jednoznaczny. W części 4.5.3 omówiono wyniki prób klinicznych, w których oceniano wpływ leczenia hipotensyjnego, najczęściej w porównaniu z placebo, na różne aspekty czynności

poznawczych, a analizę tych danych ułatwiła niedawno przeprowadzona metaanaliza [406]. W sumie stwierdzono, że obniżenie ciśnienia tętniczego nieco poprawia sprawność poznawczą i pamięć, natomiast nie wywiera korzystnego wpływu na zdolność uczenia się. Upośledzenie czynności poznawczych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym można obecnie uważać za wskazanie do obniżania ciśnienia, ale konieczne są dalsze badania w tej dziedzinie, ponieważ dostępne są jedynie wstępne dane, a dysfunkcja poznawcza występuje u około 15% osób w wieku ≥ 65 lat; częstość występowania otępienia, która u osób w tym wieku wynosi 5%, zwiększa się do 25% wśród osób w wieku ≥ 85 lat [621].

7.4. Choroba wieńcowa i niewydolność serca (ramka 17)

U pacjentów z chorobą wieńcową często stwierdza się podwyższone ciśnienie tętnicze lub nadciśnienie w wywiadzie [622], a po zawale serca ryzyko kolejnego śmiertelnego lub nieprowadzącego do zgonu incydentu wieńcowego jest większe, jeżeli ciśnienie jest podwyższone [623, 624]. W randomizowanych próbach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub aktywne leczenie oceniano kilka β -adrenolityków, inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensynowego, podając te leki bezpośrednio po zawale serca bądź po upływie pewnego czasu od zawału i często uzyskując istotne zmniejszenie chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [340, 341, 482, 483, 625]. W wielu przypadkach w protokole próby klinicznej koncentrowano się na ocenie bezpośredniego działania leku chroniącego przed powikłaniami narządowymi, a nie na ocenie efektów obniżenia ciśnienia tętniczego, do tego stopnia, że w niektórych badaniach w ogóle nie podano danych na temat zmian ciśnienia. Kiedy jednak podawano informacje o ciśnieniu tętniczym, u pacjentów otrzymujących aktywne leczenie niemal zawsze stwierdzano niższe ciśnienie, a więc nie można łatwo rozdzielić bezpośredniego wpływu leku od korzyści zależnych od obniżenia ciśnienia tętniczego. Niezależnie od mechanizmów tych korzyści uzyskano jednoznaczne dowody przemawiające za celowością stosowania leków hipotensyjnych, takich jak β -adrenolityki, inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensynowego u pacjentów po niedawno przeżytym zawale serca, zwłaszcza powikłanym dysfunkcją skurczową [482, 483, 625].

Jeżeli chodzi o pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową, w części 4.2 podsumowano wyniki czterech prób klinicznych kontrolowanych placebo, które przeprowadzono niedawno. W trzech z tych prób klinicznych [302–305] — ale nie w czwartej

Ramka 17. Leczenie hipotensyjne pacjentów z chorobą wieńcową i niewydolnością serca

- U pacjentów, którzy przeżyli ostrą fazę zawału serca, wczesne podawanie β -adrenolityków, inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensynowego zmniejsza częstość występowania ponownych zawałów i zgonów. Te korzystne efekty można przypisywać swoistym właściwościom ochronnym tych leków, ale być może również następującemu jednocześnie niewielkiemu obniżeniu ciśnienia tętniczego.
- Leczenie hipotensyjne przynosi również korzyści u pacjentów z nadciśnieniem i przewlekłą chorobą wieńcową. Wydaje się, że korzyści te zależą od stopnia obniżenia ciśnienia, a można je uzyskać, stosując różne leki i ich kombinacje (w tym także antagonistów wapnia). Korzystny efekt wykazano również wtedy, gdy początkowe ciśnienie wynosiło $< 140/90$ mm Hg, a uzyskano ciśnienie wynoszące około $130/80$ mm Hg lub mniej.
- U pacjentów z zastoinową niewydolnością nadciśnienie często występuje w wywiadzie, natomiast podwyższone ciśnienie tętnicze obserwuje się stosunkowo rzadko. U tych pacjentów w leczeniu można stosować tiazydy i diuretyki pętlowe, do których można dotaczać β -adrenolityki, inhibitory ACE, antagonistów receptora angiotensynowego i antagonistów aldosteronu. Należy natomiast unikać antagonistów wapnia, chyba że leki te są potrzebne do kontroli ciśnienia tętniczego lub opanowania dławicy piersiowej.
- U pacjentów z nadciśnieniem w wywiadzie często występuje rozkurczowa niewydolność serca, która wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Obecnie nie ma dowodów, aby któryś z leków hipotensyjnych miał w tej sytuacji przewagę nad innymi.

[306] — wykazano poprawę rokowania sercowo-naczyniowego związaną z obniżeniem ciśnienia. Za ważną rolę obniżania ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą wieńcową przemawia przeprowadzona *post hoc* analiza danych z badania INVEST, w której wykazano, że niezależnie od rodzaju leczenia częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i rozpoznaną chorobą wieńcową zmniejszyła się znacznie wraz z obniżeniem

ciśnienia i była znacznie mniejsza u pacjentów z dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego niż u pacjentów bez odpowiedniej kontroli [478].

W badaniu INVEST, które było jedną z prób klinicznych porównujących różne schematy leczenia hipotensyjnego, stwierdzono, że częstość występowania incydentów wieńcowych i sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z nadciśnieniem i chorobą wieńcową była podobna w grupach leczonych wera-pamilem (oraz w razie potrzeby trandolapilem) lub atenololem (oraz w razie potrzeby hydrochlorotiazidem) [330]. Obserwację tę potwierdzono na podstawie danych uzyskanych w dużej podgrupie pacjentów z nadciśnieniem i chorobą wieńcową uczestniczących w badaniu ALLHAT, w którym wykazano podobną częstość występowania incydentów wieńcowych i sercowo-naczyniowych w grupach leczonych chlortalidonem, lisinopilem lub amlodipiną [322].

Wydaje się więc, że pacjenci z chorobą wieńcową odnoszą korzyści z interwencji obniżających ciśnienie tętnicze i nie ma szczególnego znaczenia, jakim lekiem obniża się ciśnienie; nieuzasadnione okazały się zwłaszcza twierdzenia, że leki z grupy antagonistów wapnia mogą być niebezpieczne u pacjentów z chorobą wieńcową. U takich pacjentów jest uzasadnione stopniowe obniżanie ciśnienia oraz unikanie tachykardii.

U pacjentów z jawną niewydolnością serca podwyższone ciśnienie tętnicze obserwuje się rzadko ze względu na niewydolność serca jako pompy i zmniejszenie pojemności minutowej. W wielu randomizowanych próbach klinicznych wykazano poprawę przeżywalności lub zmniejszenie częstości hospitalizacji dzięki podawaniu tym pacjentom leków hipotensyjnych. W leczeniu można stosować diuretyki tiazydowe i pętlowe, a także β -adrenolityki, antagonistów aldosteronu, inhibitory ACE oraz antagonistów receptora angiotensynowego w połączeniu z leczeniem diuretycznym (*patrz* część 4). Jeżeli pomimo zastosowania tych leków u pacjenta z niewydolnością serca utrzymuje się podwyższone ciśnienie tętnicze, można dołączyć antagonistę wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny, zwłaszcza jeśli występuje również dławica piersiowa. Coraz więcej danych wskazuje jednak na to, że u znacznego odsetka pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, a zwłaszcza u osób z nadciśnieniem lub w podeszłym wieku, nie występuje upośledzenie czynności skurczowej, ale raczej tak zwana dysfunkcja rozkurczowa lewej komory (*patrz* część 3.6.1). W niedawno przeprowadzonej próbie klinicznej stwierdzono, że podawanie antagonisty receptora angiotensynowego przynosi pewne korzyści u pacjentów z niewydolnością serca i zachowaną

czynnością skurczową [626], ale dane na ten temat są wciąż ograniczone i zalety podawania leków hipotensyjnych w tej często występującej postaci niewydolności serca należy potwierdzić w trwających próbach klinicznych.

7.5. Migotanie przedsionków

Nadciśnienie tętnicze jest najważniejszym czynnikiem ryzyka migotania przedsionków w skali populacji [627]. Migotanie przedsionków powoduje około 2–5-krotny wzrost ryzyka chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz znaczny wzrost ryzyka udaru mózgu o etiologii zatorowej [628]. Stwierdzono, że niezależnymi wskaźnikami prognostycznymi występowania nowych przypadków migotania przedsionków są zwiększona masa lewej komory i powiększenie lewego przedsionka [215]. Wydaje się, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i tymi zmianami wymagają intensywnego leczenia hipotensyjnego. Ścisła kontrola ciśnienia tętniczego jest wymagana zwłaszcza wtedy, gdy stosuje się leczenie przeciwnkrzepliwie, ponieważ udary mózgu i incydenty krwawienia występują częściej, jeżeli ciśnienie skurczowe wynosi ≥ 140 mm Hg [629]. Biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonych *post hoc* analiz danych z dwóch niedawnych prób klinicznych [376–378], w których wykazano mniejszą częstość występowania nowych przypadków migotania przedsionków w czasie leczenia antagonistami receptora angiotensynowego (*patrz* część 4.5.1), leki te mogą być preferowane, chociaż potwierdzenia tych wyników należy oczekiwać po zakończeniu trwających prób klinicznych.

W dwóch badaniach wykazano mniejszą częstość nawrotów arytmii u pacjentów z migotaniem przedsionków w wywiadzie, u których do amiodaronu dołączano lek z grupy antagonistów receptora angiotensynowego [383, 384] (*patrz* część 4.5.1). Oba te badania były stosunkowo małe i wskazane jest potwierdzenie tych wyników w trwających próbach klinicznych, zanim będzie można jednoznacznie zalecać stosowanie tych leków we wtórnej prewencji migotania przedsionków. Na razie antagoniści receptora angiotensynowego mogą być preferowanymi lekami także u pacjentów z wcześniejszymi epizodami migotania przedsionków, którzy wymagają leczenia hipotensyjnego. W metaanalizie opublikowanych danych dotyczących pierwotnej i wtórnej prewencji migotania przedsionków zarówno inhibitory ACE, jak i leki z grupy antagonistów receptora angiotensynowego powodowały podobne zmniejszenie częstości występowania incydentów arytmii u pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków i zastoinową niewydolnością serca [630]. Można więc sądzić, że blokada układu renina–angiotensyna za pomocą obu

tych klas leków jest korzystna. W utrwalonym migotaniu przedsionków ważnymi klasami leków, które umożliwiają kontrolę częstości rytmu komór, pozostają β -adrenolityki oraz antagoniści wapnia, nienależący do grupy pochodnych dihydropirydyny (wera-pamil i diltiazem).

7.6. Nefropatia niecukrzycowa (ramka 15)

Przed epoką leczenia hipotensyjnego u pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym często dochodziło do zajęcia nerek. W 1955 roku Perera [631] opisał białkomocz u 42%, a przewlekłą niewydolność nerek u 18% spośród 500 pacjentów, których obserwował aż do śmierci. W tej grupie oczekiwana długość życia po wystąpieniu zajęcia nerek wynosiła nie więcej niż 5–7 lat. Po wprowadzeniu leków hipotensyjnych nerkowe powikłania nadciśnienia uważano za stosunkowo rzadkie, ale kiedy opracowano wzory służące do przybliżonej oceny filtracji kłębuszkowej lub klirensu kreatyniny, okazało się, że u istotnego odsetka pacjentów z nadciśnieniem czynność nerek jest zaburzona, a to z kolei jest ważnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [252].

Jak podsumowano w części 4.5.4, dysponujemy wystarczającymi dowodami, aby zalecać u tych pacjentów obniżanie ciśnienia co najmniej do 120/80 mm Hg, zwłaszcza kiedy występuje białkomocz. W kilku badaniach wykazano, że leki hamujące układ renina–angiotensyna mają przewagę nad innymi lekami pod względem opóźniania wystąpienia wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy i schyłkowej niewydolności nerek, a także zmniejszania mikroalbuminurii i białkomoczu [318, 430, 442]. Trzeba jednak przyznać, że takiej przewagi nie stwierdzono w innych badaniach, na przykład w badaniu ALLHAT [438], ale osiągnięcie bardzo niskiego ciśnienia docelowego wymaga zwykle leczenia skojarzonego, a więc rozsądna wydaje się propozycja, aby każdy taki schemat obejmował inhibitor ACE lub antagonistę receptora angiotensynowego, a w nielicznych przypadkach, w których wystarcza podawanie jednego leku, by był to inhibitor układu renina–angiotensyna. Jeżeli osiągnięte zostanie ciśnienie docelowe, ale nadal utrzymuje się białkomocz przekraczający 1,0 g na dobę (lub 1 g/g kreatyniny), konieczna jest dalsza intensyfikacja leczenia [632]. W tym kontekście uzyskano obiecujące dane dotyczące łączenia inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensynowego [446, 450], a także stosowania dużych dawek leków z tej ostatniej klasy [451, 452], pod warunkiem, że zwraca się baczna uwagę na możliwy wzrost stężenia kreatyniny i potasu w surowicy. Jest to jednak zagadnienie wymagające dalszych badań, zanim będzie można sformułować jednoznaczne zalecenia.

7.7. Nadciśnienie tętnicze u kobiet (ramka 18)

U kobiet w wieku 30–44 lat ciśnienie skurczowe jest na ogół niższe niż u mężczyzn w tym samym wieku [633]. Z wiekiem u kobiet następuje jednak szybszy wzrost ciśnienia skurczowego niż u mężczyzn [634], a to oznacza, że począwszy od wieku 60 lat u kobiet ciśnienie jest wyższe, a częstość występowania nadciśnienia większa. Ciągła zależność między ciśnieniem tętniczym a ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego jest podobna u kobiet i mężczyzn, z wyjątkiem mniejszej bezwzględnej częstości występowania choroby wieńcowej u kobiet przed osiągnięciem wieku podeszłego [635]. W metaanalizie danych uzyskanych u poszczególnych pacjentów stwierdzono, że korzystny efekt leczenia hipotensyjnego w porównaniu z placebo był podobny u obu płci [295]. Nie przeprowadzono dotychczas żadnej metaanalizy prób klinicznych porównujących różne schematy aktywnego leczenia, w której oceniono by wyniki w zależności od płci. W większości badań wykazano podobne zmniejszanie ryzyka przez różne schematy leczenia zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, z wyjątkiem badania ANBP 2, w którym korzyści leczenia opartego na stosowaniu enalaprilu w porównaniu z leczeniem opartym na otrzymywaniu hydrochlorotiazynu było ograniczone do mężczyzn [327], a także badania VALUE, w którym stwierdzono, że amlodipina była bardziej skuteczna niż walsartan pod względem obniżania ciśnienia tętniczego i zmniejszania częstości występowania incydentów sercowych u kobiet, ale nie u mężczyzn [636].

Najważniejszym zaleceniem dotyczącym leczenia hipotensyjnego u kobiet jest unikanie potencjalnie teratogennych leków u pacjentek w wieku rozrodczym. Wśród obecnie stosowanych leków hipotensyjnych należy unikać przyjmowania inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensynowego u kobiet, które są płodne, bądź też natychmiast należy przerywać podawanie tych leków w przypadku zajścia kobiety w ciążę.

7.7.1. Doustne środki antykoncepcyjne

Doustne środki antykoncepcyjne powodują niewielki wzrost ciśnienia tętniczego u większości kobiet, a utrwalone nadciśnienie u około 5% z nich [637, 638]. Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych dotyczy głównie kobiet w wieku powyżej 35 lat, a także tych, które palą [638]. Nadciśnienie tętnicze wywołane przez doustne środki antykoncepcyjne jest zwykle niewielkie, a ciśnienie powraca do normy w ciągu 6 miesięcy od zaprzestania przyjmowania tych środków. Opublikowano sprzeczne doniesienia dotyczące roli doustnych środków antykoncepcyjnych w rozwoju nadciśnienia tętniczego [639], a w nie-

Ramka 18. Nadciśnienie tętnicze u kobiet**1. Leczenie nadciśnienia u kobiet**

Wydaje się, że odpowiedź na wszystkie leki hipotensyjne oraz korzyści z obniżania ciśnienia tętniczego są podobne u kobiet i u mężczyzn. Należy jednak unikać stosowania inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensynowego u kobiet w ciąży lub planujących zajście w ciążę ze względu na potencjalne teratogenne działanie tych leków.

2. Doustne środki antykoncepcyjne

Nawet mała dawka estrogenów w doustnych środkach antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego, udaru mózgu i zawału serca. Możliwym środkiem antykoncepcyjnym u kobiet z nadciśnieniem są preparaty zawierające tylko progestagen, ale ich wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe nie został dostatecznie zbadany.

3. Hormonalna terapia zastępcza

Uzyskano dane wskazujące na to, że jedyną korzyścią z tego leczenia jest zmniejszenie częstości występowania złamań kości i raka okrężnicy, któremu towarzyszy jednak zwiększone ryzyko incydentów wieńcowych, udaru mózgu, powikłań zakrzepowo-zatorowych, raka sutka, chorób pęcherzyka żółciowego oraz otępienia. Nie zaleca się stosowania takiego leczenia w celu ochrony serca u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

4. Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży

- Stany związane z nadciśnieniem tętniczym u kobiet w ciąży, a zwłaszcza stan przedzucawkowy, mogą niekorzystnie wpływać na rokowanie u matki i dziecka.
- U kobiet w ciąży z ciśnieniem skurczowym wynoszącym 140–149 mm Hg lub ciśnieniem rozkurczowym 90–95 mm Hg należy rozważyć postępowanie nefarmakologiczne (w tym ścisły nadzór i ograniczenie aktywności fizycznej). W przypadku nadciśnienia wywołanego ciążą (z białkomoczem lub bez niego) farmakoterapia jest wskazana, jeżeli ciśnienie tętnicze wynosi $\geq 140/90$ mm Hg. Ciśnienie skurczowe wynoszące ≥ 170 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 110 mm Hg należy traktować jako stan zagrożenia wymagający hospitalizacji.
- W nadciśnieniu, które nie jest ciężkie, lekami z wyboru, podawanymi doustnie, są metyldopa, labetalol, antagoniści wapnia oraz (rzadziej) β -adrenolityki.
- W stanie przedzucawkowym z obrzękiem płuc lekiem z wyboru jest nitrogliceryna. Leczenie diuretyczne jest niewła-

ściwe, ponieważ objętość osocza jest zmniejszona.

- W stanach nagłych wskazane jest dożylnie podawanie labetalolu oraz doustne podawanie metyldopy i nifedipiny. Hydralazyna podawana dożylnie nie jest już lekiem z wyboru ze względu na wzrost częstości występowania działań niepożądanych w okresie okołoporodowym. W przypadku przełomu nadciśnieniowego przydatny jest dożylny wlew nitroprusydku sodu, ale należy unikać długotrwałego podawania tego leku.
- Nie zaleca się suplementacji wapnia, podawania olejów rybnych oraz stosowania małej dawki kwasu acetylosalicylowego. Kwas acetylosalicylowy w małej dawce może być natomiast podawany profilaktycznie u kobiet z wywiadem stanu przedzucawkowego o wczesnym początku.

których badaniach wiązano doustne środki antykoncepcyjne z potwierdzonym biopsyjnie uszkodzeniem nerek przy braku pierwotnej nefropatii [640]. Powszechnie uważa się, że głównym czynnikiem odpowiedzialnym za presyjne działanie tych środków są estrogeny, ale mechanizmy są wciąż nieznanne [640]. Mimo że stwierdzano, iż estrogeny poprawiają czynność śródbłonna [641], ich podawanie może również stymulować syntezę angiotensynogenu w wątrobie [642]. Co więcej, rozszerzalność tętnic ulega wahaniom w czasie cyklu miesięcznego zgodnie ze zmianami stężenia estrogenów [643]. Ponadto stwierdzano, że stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych wiąże się z nasileniem albuminurii [644].

Preparaty zawierające 30 μ g estrogenów oraz nie więcej niż 1 mg progestagenu uważa się za stosunkowo bezpieczne. W przekrojowym badaniu stratyfikowanym u losowo wybranej próby kobiet w Anglii wykazano jednak, że mimo iż większość złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych stosowanych w tym kraju w 1994 roku zawierała małą dawkę estrogenów, ciśnienie u kobiet przyjmujących te środki było nieco, ale istotnie większe (o 2,3/1,6 mm Hg) [637]. W dużym prospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym wśród amerykańskich pielęgniarek udokumentowano dwukrotny wzrost skorygowanego względnego ryzyka nadciśnienia u osób przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów [638].

Kilka badań kliniczno-kontrolnych przeprowadzonych pod koniec lat 60. XX wieku wskazywało

na związek między stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych a występowaniem udaru mózgu [645–647]. Mimo iż niedawno uzyskane dane [648] podważają kliniczną istotność tego związku, o ile stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów, w najnowszym przeglądzie systematycznym dotyczącym stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych przez kobiety z nadciśnieniem rzeczywiście stwierdzono wyższe ryzyko udaru mózgu i zawału serca wśród kobiet stosujących te środki niż wśród tych, które ich nie przyjmowały [649]. Donoszono również o częstszym występowaniu udaru mózgu o etiologii zakrzepowej w związku ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych, które wiąże się też z 2–6-krotnym wzrostem względnego ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych [650].

Możliwą metodą antykoncepcji u kobiet z podwyższonym ciśnieniem tętniczym, zarówno wywołanym przez złożony doustny środek antykoncepcyjny, jak i wynikającym z innych przyczyn, jest stosowanie preparatów zawierających tylko progestagen. Dotychczas nie stwierdzono — w ciągu 2–4 lat obserwacji — istotnego związku między nadciśnieniem tętniczym a stosowaniem preparatów zawierających tylko progestagen [651]. Zagadnienie to jednak nie było oceniane w randomizowanych badaniach, ponieważ planowanie rodziny jest w znacznym stopniu kwestią osobistego wyboru, a to powoduje, że losowo przypisywanie do grupy interwencji lub grupy kontrolnej jest trudne i wątpliwe etycznie.

7.7.2. Hormonalna terapia zastępcza

W społeczeństwach zachodnich u kobiet obserwuje się szybszy wzrost ciśnienia skurczowego po menopauzie, ale kwestia, czy wynika to z wpływu wieku, czy menopauzy, jest przedmiotem dyskusji, ponieważ w badaniach, w których oceniano to zagadnienie, uzyskano rozbieżne wyniki, czyli stwierdzano zarówno związek menopauzy z wyższym ciśnieniem [652–655], jak i brak istotnych zależności [656–658]. Najnowsze badanie przekrojowe obejmujące 18 326 kobiet [652] wskazuje na to, że menopauza wywiera mały efekt presyjny (około 3/3 mm Hg), w znacznym stopniu zamaskowany przez wzrost ciśnienia związany z wiekiem.

Nie ulega natomiast wątpliwości, że po menopauzie ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet jest zwiększone, a sama menopauza wywiera niekorzystny wpływ na wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Wywołało to zainteresowanie oceną wpływu hormonalnej terapii zastępczej na układ sercowo-naczyniowy. W kilku badaniach obserwacyjnych stwierdzono, że u kobiet otrzymują-

cych hormonalną terapię zastępczą profil ryzyka sercowo-naczyniowego był korzystniejszy [659], a częstość występowania choroby wieńcowej [660] i udaru mózgu [661, 662] mniejsza niż u kobiet, które nie stosowały hormonalnej terapii zastępczej. Co więcej, u kobiet w okresie menopauzalnym, które otrzymywały hormonalną terapię zastępczą, obserwowano mniejszy wzrost ciśnienia tętniczego w czasie w porównaniu z grupą kontrolną [663]. Natomiast w ostatnio przeprowadzonej dużej próbie klinicznej, w których oceniano tę interwencję, nie potwierdzono korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, ponieważ wykazano w nich, że hormonalna terapia zastępcza zwiększa ryzyko nowotworów i chorób układu sercowo-naczyniowego [664, 665]. Z niedawnego systematycznego przeglądu bazy danych Cochrane wynika, że jedyną istotną korzyścią z tego leczenia było zmniejszenie częstości występowania złamań kości i raka okrężnicy. Jednocześnie odnotowano istotny wzrost ryzyka incydentów wieńcowych, udarów mózgu, powikłań zakrzepowo-zatorowych, raka sutka, chorób pęcherzyka żółciowego oraz — u kobiet w wieku powyżej 65 lat — ośpienia [666]. Obecnie nie zaleca się więc stosowania hormonalnej terapii zastępczej w celu ochrony układu sercowo-naczyniowego u kobiet w okresie pomenopauzalnym [667].

7.7.3. Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży

Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży jest na całym świecie jedną z głównych przyczyn chorobowości i umieralności matek, płodów oraz noworodków. Ciśnienie prawidłowo obniża się w drugim trymestrze, osiągając wartości w przybliżeniu o 15 mm Hg mniejsze niż przed ciążą. W trzecim trymestrze ciśnienie powraca do wartości sprzed ciąży lub nawet może je przewyższać. Te wahania występują zarówno u kobiet z prawidłowym ciśnieniem, jak i u kobiet z uprzednio stwierdzanym nadciśnieniem, a także u tych, u których rozwija się nadciśnienie swoiście związane z ciążą.

Definicja nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży nie jest jednorodna [2, 668]. W przeszłości była ona oparta na wzroście ciśnienia w drugim trymestrze w stosunku do początkowego ciśnienia w pierwszym trymestrze lub przed ciążą, natomiast obecnie preferuje się definicję opartą na bezwzględnych wartościach ciśnienia (ciśnienie skurczowe ≥ 140 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 90 mm Hg) [669]. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży powinno się opierać na co najmniej dwukrotnym stwierdzeniu podwyższonego ciśnienia przy dwóch oddzielnych wizytach. Wykazano jednak, że 24-godzinne monitorowanie ciśnienia (ABPM) ma przewagę nad konwencjonalnymi pomiarami pod względem przewidywania białkomo-

czu, ryzyka przedwczesnego porodu, masy urodzeniowej noworodka oraz ogólnego rokowania w ciąży [670–672]. Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia (ABPM) może więc być przydatne zarówno w celach diagnostycznych, jak i terapeutycznych, zwłaszcza u kobiet w ciąży z nadciśnieniem z grupy wysokiego ryzyka, a także u pacjentek z cukrzycą lub uszkodzeniem nerek. Do niedawna zalecano, aby za wartość ciśnienia rozkurczowego przyjmować IV fazę tonów Korotkowa (stłumienie tonów), ponieważ stwierdzono, że odpowiada ona ściślej ciśnieniu rozkurczowemu mierzonemu metodą wewnątrz tętniczą, natomiast fazę V (zniknięcie tonów) uważano za wskazującą często na zbyt niskie wartości [673]. Wykrycie IV fazy tonów Korotkowa jest jednak trudniejsze, a powtarzalność tej oceny jest ograniczona [674]. Obecnie zaleca się, aby jako ciśnienie rozkurczowe u kobiet w ciąży przyjmować V fazę tonów Korotkowa [675, 676], a IV fazę należy się posługiwać tylko wtedy, gdy tony Korotkowa są wciąż słyszalne w przypadku ciśnienia w mankiecie bliskim 0 mm Hg.

Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży obejmuje następujące postacie:

- *Upřednio występujące nadciśnienie* (pre-existing hypertension), które jest obecne w 1–5% ciąży i definiuje się je jako ciśnienie $\geq 140/90$ mm Hg występujące przed ciążą lub rozwijające się przed 20. tygodniem ciąży. Zwykle utrzymuje się po upływie 42 dni od porodu. Może być związane z białkomoczem.

- *Nadciśnienie wywołane ciążą* (gestational hypertension) przebiegające bez białkomoczem. Nadciśnienie wywołane ciążą, związane z istotnym białkomoczem (> 300 mg/l lub > 500 mg/24 h lub co najmniej 2+ w teście paskowym) nazywa się stanem przedrzucawkowym. Ta postać nadciśnienia rozwija się po upływie 20 tygodni ciąży i w większości przypadków ustępuje w ciągu 42 dni po porodzie. Nadciśnienie wywołane ciążą charakteryzuje się upośledzeniem perfuzji narządów.

- *Upřednio występujące nadciśnienie z nałożonym nadciśnieniem wywołanym ciążą z białkomoczem*. W tej postaci upřednio występujące nadciśnienie wiąże się z dalszym wzrostem ciśnienia oraz wydalaniem białka z moczem wynoszącym ≥ 3 g/24 h w całodobowej zbiórce moczu po 20. tygodniu ciąży. Postać ta odpowiada wcześniejszej definicji „przewlekłego nadciśnienia z nałożonym stanem przedrzucawkowym”.

- *Nadciśnienie niedające się sklasyfikować przed porodem*. Do tej kategorii należy nadciśnienie z objawami systemowymi lub bez takich objawów, stwierdzone w pomiarach ciśnienia po 20 tygodniach ciąży, jeżeli wcześniejsze wartości ciśnienia są nieznane lub niepewne. W takiej sytuacji konieczna jest ponowna ocena

po co najmniej 42 dniach od porodu. Jeżeli nadciśnienie ustąpiło, stan taki należy ostatecznie sklasyfikować jako nadciśnienie wywołane ciążą, z białkomoczem lub bez białkomoczu. Jeżeli nadciśnienie nie ustąpiło, należy rozpoznać upřednio występujące nadciśnienie.

Obrzęki występują nawet w 60% prawidłowych ciąży i nie są już wykorzystywane do rozpoznawania stanu przedrzucawkowego.

Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży, a zwłaszcza nadciśnienie wywołane ciążą, zarówno z białkomoczem, jak i przebiegające bez białkomoczu, może prowadzić do powikłań hematologicznych, nerkowych i wątrobowych, które niekorzystnie wpływają na rokowanie zarówno u dziecka, jak i u matki.

Postępowanie nefarmakologiczne [677] należy rozważyć u kobiet w ciąży z ciśnieniem skurczowym wynoszącym 140–149 mm Hg i/lub ciśnieniem rozkurczowym wynoszącym 90–95 mm Hg w warunkach klinicznych. W zależności od wysokości ciśnienia, zaawansowania ciąży oraz występowania matczynych i płodowych czynników ryzyka, leczenie może obejmować ścisły nadzór i ograniczenie aktywności fizycznej. Zalecana jest normalna dieta bez ograniczenia soli. Interwencje mające na celu ograniczenie częstości występowania nadciśnienia wywołanego ciążą, a zwłaszcza stanu przedrzucawkowego, takie jak suplementacja wapnia (2 g/d.) [678], suplementacja olejów rybnych [679] oraz podawanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego [680], nie przyniosły oczekiwanych korzyści, zwłaszcza dla płodu, i dlatego nie są zalecane. Małą dawkę kwasu acetylosalicylowego podaje się jednak profilaktycznie u kobiet z wywiadem stanu przedrzucawkowego o wczesnym początku (< 28 tygodni ciąży). Redukcja masy ciała, mimo iż pomocna jako metoda obniżania ciśnienia, nie jest zalecana w ciąży u otyłych kobiet ze względu na możliwy związek ze zmniejszeniem masy ciała noworodków i późniejszym zahamowaniem wzrostu niemowląt [681].

Wartość kontynuacji podawania leków hipotensyjnych kobietom w ciąży z upřednio występującym nadciśnieniem o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu jest wciąż przedmiotem dyskusji. Po pierwsze, ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w ciągu krótkiego okresu ciąży jest u tych kobiet małe, a sama ciąża wiąże się z korzystnym rokowaniem dla matki i dziecka [682, 683]. Po drugie, chociaż leczenie może przynosić korzyści matce z nadciśnieniem, obniżenie ciśnienia może upośledzać perfuzję maciczo-łożyskową i w ten sposób niekorzystnie wpływać na rozwój płodu [684, 685]. Wreszcie dane na temat farmakoterapii u kobiet w ciąży z niewielkim lub umiarkowanym nadciśnieniem pochodzą głównie z prób klinicznych, które były zbyt małe,

aby dało się w nich wykryć — prawdopodobnie niewielkie — zmniejszenie częstości występowania powikłań położniczych. Wydaje się jednak uzasadnione, aby zalecać farmakoterapię, jeżeli ciśnienie skurczowe wynosi ≥ 150 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe wynosi ≥ 95 mm Hg. Niższa wartość progowa dla leczenia (140/90 mm Hg) jest natomiast wskazana u kobiet z nadciśnieniem wywołanym ciążą (zarówno z białkomoczem, jak i bez białkomoczu), z uprzednio występującym nadciśnieniem i z nałożonym nadciśnieniem wywołanym ciążą, a także z nadciśnieniem z subklinicznymi powikłaniami narządowymi lub objawami klinicznymi w dowolnym momencie ciąży. Ciśnienie skurczowe wynoszące ≥ 170 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe wynoszące ≥ 110 mm Hg należy traktować jako nagły stan wymagający hospitalizacji. W takiej sytuacji do obniżenia ciśnienia w trybie nagłym można wykorzystywać labetalol podawany dożylnie lub metyldopę bądź nifedipinę podawaną doustnie. Należy natomiast zrezygnować z dożylnego podawania hydralazyny, ponieważ takie leczenie wiąże się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych w okresie okołoporodowym niż stosowanie innych leków [686]. Dożylny wlew nitroprusydku sodu pozostaje leczeniem z wyboru w przełomie nadciśnieniowym, chociaż długotrwałe podawanie tego leku wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zatrucia cyjankami u płodu, ponieważ nitroprusydek jest metabolizowany do tiocyjanianu [687]. W przypadku stanu przedrzucawkowego związanego z obrzękiem płuc lekiem z wyboru jest nitrogliceryna. Jeżeli nadciśnienie nie jest ciężkie i nie wymaga obniżenia ciśnienia w trybie nagłym, preferowanymi lekami są metyldopa, labetalol i antagoniści wapnia. W ciąży atenolol powinno się stosować ostrożnie, ponieważ donoszono o związku z zahamowaniem wzrostu płodu, który był zależny od czasu trwania leczenia [688]. U kobiet w ciąży nie należy nigdy stosować inhibitorów ACE ani antagonistów receptora angiotensynowego. Jeżeli nie występuje oliguria, leczenie diuretyczne w stanie przedrzucawkowym jest niewłaściwe, ponieważ objętość osocza jest w tej sytuacji zmniejszona. Wykazano, że dożylnie podawanie siarczanu magnezu jest skuteczne w zapobieganiu rzucawce i leczeniu drgawek [689]. Wywołanie porodu jest właściwe w przypadku nadciśnienia wywołanego ciążą, przebiegającego z białkomoczem, oraz takich powikłań, jak zaburzenia widzenia, zaburzenia krzepnięcia czy stan zagrożenia płodu.

Wszystkie leki hipotensyjne są wydzielane do mleka, jednak w przypadku większości preparatów ich stężenie w mleku jest bardzo małe. Wyjątkiem są propranolol i nifedipina, których stężenie w mleku jest podobne do stężenia w osoczu u matki.

Wydaje się, że kobiety z nadciśnieniem wywołanym ciążą są bardziej zagrożone chorobami układu sercowo-naczyniowego w późniejszym okresie życia [690, 691]. Może to zależeć od stanu względnego nadmiaru androgenów, a także od zmian czynności śródbłonka oraz metabolizmu węglowodanów i lipidów, które wykazano także u zdrowych kobiet z nadciśnieniem wywołanym ciążą w wywiadach.

7.8. Zespół metaboliczny (ramka 19)

Pojęcie zespołu metabolicznego obejmuje stany charakteryzujące się różnymi kombinacjami zaburzeń metabolizmu glukozy, metabolizmu lipidów i podwyższonego ciśnienia tętniczego, opisane prostą i powszechnie (choć nieuniwersalnie) przyjętą definicją zaproponowaną w zaleceniach NCEP ATP (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel*) [49]. Najczęstszymi cechami zespołu metabolicznego są: (1) duża, zależna od wieku częstość występowania (do 30–40%) wśród osób w średnim i podeszłym wieku; (2) chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych znacznie większa niż u osób bez tego zespołu [69, 692–694]; (3) 3–6-krotny wzrost ryzyka wystąpienia cukrzycy [695, 696], a także większe ryzyko nowych przypadków nadciśnienia [31–33, 476]; oraz (4) częsty związek z subklinicznymi powikłaniami narządowymi, takimi jak mikroalbuminuria i zmniejszona filtracja kłębuszkowa [697–699], wzrost sztywności tętnic [700], przerost lewej komory, dysfunkcja rozkurczowa, powiększenie lewego przedsionka [69, 697, 698, 701–703] oraz w niektórych badaniach pogrubienie ścian tętnic szyjnych [704]. Niektóre z tych zmian można wykryć niezależnie od występowania lub braku nadciśnienia jako jednego z elementów składowych zespołu metabolicznego [69, 705]. Obecność przerostu lewej komory wiąże się z większym ryzykiem [69], podobnie jak podwyższone ciśnienie nie tylko w pomiarach w warunkach klinicznych, ale również w pomiarach domowych i monitorowaniu ambulatoryjnym [69]. Zespół metaboliczny wiąże się także często ze zwiększonym stężeniem markerów zapalenia, takich jak hsCRP, które mogą wywierać działanie aterogenne [706] i powodować dalszy wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego [172, 707].

W obecnych zaleceniach rozważa się zmniejszenie masy ciała za pomocą diety o małej wartości energetycznej oraz aktywności fizycznej jako pierwszą i główną strategię leczenia osób z zespołem metabolicznym [708]. Realistycznym celem jest zmniejszenie masy ciała o 7–10% w ciągu 6–12 miesięcy poprzez stosunkowo niewielkie zmniejszenie wartości energetycznej pożywienia (o 500–1000 kcal dziennie), które jest zwykle bardziej skuteczne niż stoso-

Ramka 19. Zespół metaboliczny

- Zespół metaboliczny charakteryzuje się występowaniem zmiennej kombinacji otyłości trzewnej oraz zmian metabolizmu glukozy, metabolizmu lipidów i ciśnienia tętniczego. Występuje z dużą częstością wśród osób w średnim i podeszłym wieku.
- U osób z zespołem metabolicznym stwierdza się również większą częstość występowania mikroalbuminurii, przerostu lewej komory oraz sztywności tętnic niż u osób bez zespołu metabolicznego. Ryzyko sercowo-naczyniowe jest duże, a prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy znacznie zwiększone.
- U pacjentów z zespołem metabolicznym procedury diagnostyczne powinny obejmować dokładniejszą ocenę subklinicznych powikłań narządowych. Pożądane jest również ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM) oraz pomiary ciśnienia w warunkach domowych.
- U wszystkich osób z zespołem metabolicznym wskazane są intensywne zmiany stylu życia. Jeżeli występuje nadciśnienie, farmakoterapię należy rozpoczynać od podawania leku, który nie przyspiesza występowania cukrzycy. Należy więc zastosować inhibitor układu renina–angiotensyna, dołączając do niego w razie potrzeby antagonistę wapnia lub małą dawkę diuretyku tiazydowego. Wydaje się, że pożądane jest obniżanie ciśnienia do wartości prawidłowych [tj. < 130/85 mm Hg — przyp. tłum.].
- Brak dowodów z odpowiednich prób klinicznych uniemożliwia jednoznaczne zalecenie stosowania leków hipotensyjnych u wszystkich osób z zespołem metabolicznym i ciśnieniem wysokim prawidłowym. Uzyskano pewne dane wskazujące na to, że blokada układu renina–angiotensyna może również opóźniać występowanie nadciśnienia.
- Jeżeli występują zaburzenia lipidowe, należy stosować statyny, a w przypadku cukrzycy podawać leki hipolipemizujące. Wykazano, że leki uwrażliwiające tkanki na działanie insuliny znacznie zmniejszają częstość występowania nowych przypadków cukrzycy, ale zalety i wady stosowania tych leków w przypadku nieprawidłowego stężenia glukozy na czczo lub nietolerancji glukozy u osób z zespołem metabolicznym wymagają jeszcze oceny.

wanie rygorystycznej diety [709]. Zmiana diety powinna również polegać na zmniejszeniu spożycia tłuszczów nasyconych, kwasów tłuszczowych z grupy trans, cholesterolu i węglowodanów prostych, natomiast zwiększeniu spożycia owoców, warzyw i produktów pełnoziarnistych [710]. Długoterminowe utrzymanie zmniejszonej masy ciała można najłatwiej osiągnąć, jeżeli w leczeniu zastosuje się również systematyczny wysiłek fizyczny (np. co najmniej 30 minut umiarkowanie intensywnej aktywności fizycznej dziennie) [711]. W badaniach *Diabetes Prevention Program* oraz *Finnish Diabetes Prevention Study* [712, 713] modyfikacje behawioralne spowodowały zmniejszenie progresji do cukrzycy typu 2 o prawie 60%, a efekt ten był większy od uzyskanego poprzez podawanie metforminy. We wtórnej analizie danych z badania *Diabetes Prevention Program* częstość występowania zespołu metabolicznego w grupie interwencji dotyczącej stylu życia zmniejszyła się w ciągu 3,2 roku z 51% do 43%, podczas gdy w grupie obserwacyjnej nastąpił wzrost częstości występowania zespołu metabolicznego z 55% do 61% [714]. Modyfikacja stylu życia wywiera więc działanie ochronne.

U pacjentów z zespołem metabolicznym konieczne jest również podawanie leków hipotensyjnych, przeciwcukrzycowych lub hipolipemizujących, odpowiednio w przypadku występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy bądź jawnych zaburzeń lipidowych. Ponieważ ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z nadciśnieniem i zespołem metabolicznym jest duże, rozsądne wydaje się dążenie do rygorystycznej kontroli ciśnienia, czyli obniżanie go do wartości niższych niż ciśnienie wysokie prawidłowe, które jest częstym elementem składowym tego zespołu [69]. Nigdy jednak nie zbadano, jakie powinno być optymalne ciśnienie tętnicze u takich pacjentów. Jak wspomniano w częściach 4.4.5, 5.5 oraz 6.2.1, u pacjentów z zespołem metabolicznym należy unikać stosowania β -adrenolityków — chyba że występują szczególne wskazania do podawania tych leków — ponieważ wywierają one niekorzystny wpływ na występowanie nowych przypadków cukrzycy, a także na masę ciała [715], wrażliwość tkanek na insulinę oraz profil lipidowy [716]. Wydaje się jednak, że te działania są słabiej wyrażone lub nie występują w przypadku nowych β -adrenolityków o właściwościach naczyniorozszerzających, takich jak karwedilol i nebiwolol [572, 717]. Działanie diabetogenne i inne niekorzystne działania metaboliczne są również charakterystyczne dla diuretyków tiazydowych, zwłaszcza podawanych w dużych dawkach [455], dlatego nie zaleca się ich stosowania jako leczenia pierwszego wyboru u osób z zespołem metabolicznym. Klasy

leków, które należy rozważać, to antagoniści receptora angiotensynowego i inhibitory ACE, które wiążą się z mniejszą częstością występowania nowych przypadków cukrzycy w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi [455, 458, 460, 718], a ponadto mogą wywierać korzystny wpływ na powikłania narządowe (*patrz* część 4.5). Jeżeli podczas monoterapii jednym z tych leków ciśnienie nie jest odpowiednio kontrolowane, można dołączyć antagonistę wapnia, zarówno z grupy pochodnych dihydropirydyny, jak i nienależącego do tej grupy, ponieważ antagoniści wapnia są lekami obojętnymi metabolicznie i także mogą wywierać korzystny wpływ na powikłania narządowe (*patrz* część 4.5). Wykazano ponadto, że połączenie inhibitora układu renina–angiotensyna i antagonisty wapnia wiąże się z mniejszą częstością występowania cukrzycy niż terapia konwencjonalna diuretykiem i β -adrenolitykiem [330, 331]. Ponieważ osoby z zespołem metabolicznym są często otyłe, a nadciśnienie jest u nich sodowrażliwe [719], lekiem drugiego bądź trzeciego wyboru może być również mała dawka diuretyku tiazydowego. Diuretyki tiazydowe w małych dawkach, mimo że wciąż mogą wywoływać pewne zaburzenia metaboliczne [331, 455, 720], powodują mniejszy spadek stężenia potasu w surowicy, co zmniejsza niekorzystny wpływ hipokaliemii na oporność na insulinę, tolerancję węglowodanów oraz występowanie nowych przypadków cukrzycy [721]. Wykazano, że utrzymanie prawidłowej zawartości potasu w organizmie zapobiega nietolerancji glukozy wywoływanej przez tiazydy [592, 593], a więc można sądzić, że kombinacja tiazydu i diuretyków oszczędzających potas może być korzystniejsza metabolicznie niż podawanie samego diuretyku tiazydowego.

Brak prób klinicznych dotyczących swoistych interwencji w zespole metabolicznym uniemożliwia sformułowanie jakichkolwiek jednoznacznych zaleceń dotyczących tego, czy u pacjentów z zespołem metabolicznym bez nadciśnienia ani cukrzycy modyfikacja stylu życia powinna być łączona z farmakoterapią hipotensyjną, chociaż nagromadzenie różnych czynników ryzyka oraz częste występowanie powikłań narządowych powodują, że ryzyko sercowo-naczyniowe u tych pacjentów jest dość duże. Argumenty za i przeciw podawaniu inhibitora układu renina–angiotensyna u osób z zespołem metabolicznym i wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym podsumowano w części 5. Wynioskowano, że na razie podstawowym sposobem leczenia powinna pozostać intensywna modyfikacja stylu życia, ale w niektórych przypadkach można rozważyć stosowanie leków, takich jak inhibitory układu renina–angiotensyna, ze względu na ich potencjalną zdolność

zapobiegania nadciśnieniu i cukrzycy, a także niektórym powikłaniom narządowym, które szczególnie często towarzyszą temu stanowi wysokiego ryzyka. Nie ma również jednoznacznych danych na temat tego, czy przy braku cukrzycy osoby z zespołem metabolicznym mogłyby odnosić korzyści ze stosowania leków przeciwcukrzycowych. W przeglądzie pięciu prospektywnych prób klinicznych, w których stosowano inhibitory α -glukozydazy u osób z nieprawidłowym stężeniem glukozy na czczo, stwierdzono zmniejszoną zapadalność na cukrzycę typu 2. Nie stwierdzono jednak istotnych różnic w zakresie śmiertelności, chorobowości z innych przyczyn, stężenia hemoglobiny glikowanej ani ciśnienia tętniczego [722]. Tiazolidynodiony, które uwrażliwiają tkanki na działanie insuliny, zostały zarejestrowane do stosowania w leczeniu cukrzycy typu 2 ze względu na ich zdolność do stymulacji receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksydomów (PPARy) typu gamma, która w mniejszym stopniu jest również właściwością niektórych antagonistów receptora angiotensynowego [723, 724]. Jeden z tych leków (rosiglitazon) oceniano u pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy i wykazano jego istotną skuteczność w zapobieganiu nowym przypadkom cukrzycy [725]. Leki te zwiększają jednak masę ciała i wywołują retencję płynów, a to powoduje, że bilans korzyści i wad ich stosowania przy braku jawnej cukrzycy pozostaje niejasny. Wykazano natomiast, że u pacjentów z cukrzycą stosowanie pioglitazonu istotnie zmniejsza częstość występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych [726], a ponadto stwierdzono, że ta klasa leków wywiera niewielki, ale istotny efekt hipotensyjny [727]. Ostatnio w badaniach kontrolowanych placebo stwierdzono, że stosowanie antagonisty receptora endokanaboidowego typu C1, rimonabantu, powoduje długotrwałe zmniejszenie masy ciała i obwodu pasa, a także korzystne zmiany innych metabolicznych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak stężenie glukozy w osoczu, stężenie cholesterolu frakcji HDL, stężenie triglicerydów w surowicy oraz oporność na insulinę [728–731]. Uzyskano również dane wskazujące na to, że podawanie tego leku nie prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego, a nawet może powodować pewien spadek ciśnienia. Wpływ rimonabantu na ryzyko sercowo-naczyniowe jest obecnie oceniany w prospektywnym badaniu [732].

Podsumowując, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym zakres diagnostyki powinien być szerszy niż zwykle ze względu na większą częstość występowania licznych powikłań narządowych oraz zwiększone stężenie markerów zapalenia. Wskazana jest intensywna modyfikacja

stylu życia, a jeżeli ciśnienie tętnicze wynosi $\geq 140/90$ mm Hg, należy rozpocząć farmakoterapię hipotensyjną, najlepiej poprzez blokadę układu renina–angiotensyna, w razie potrzeby w połączeniu z podawaniem antagonisty wapnia lub małej dawki diuretyku tiazydowego. Jeżeli ciśnienie mieści się jeszcze w zakresie wartości wysokich prawidłowych, zasadniczo nie można obecnie zalecać podawania inhibitora układu renina–angiotensyna w celu ochrony przed powikłaniami narządowymi i zapobiegania rozwojowi cukrzycy lub nadciśnienia. Również leki przeciwcukrzycowe są wskazane u pacjentów z zespołem metabolicznym oraz cukrzycą typu 2, ale nie można na razie jednoznacznie zalecić stosowania leków hipoglikemizujących lub uwrażliwiających tkanki na działanie insuliny u tych osób, u których stwierdza się jedynie upośledzoną tolerancję glukozy. U osób otrzymujących statynę stwierdzano mniejszą częstość występowania incydentów sercowo–naczyniowych, a więc można rozważać również leczenie hipolipemizujące [733]. Metody farmakoterapii u osób z zespołem metabolicznym bez nadciśnienia ani cukrzycy zasługują na ocenę, ponieważ wbrew wynikom prób klinicznych w rzeczywistej praktyce stopień przestrzegania zaleceń dotyczących modyfikacji stylu życia jest niewielki i rzadko udaje się uzyskać długotrwałe zmniejszenie masy ciała [734].

7.9. Nadciśnienie odporne

Nadciśnienie uważa się zwykle za odporne na leczenie, kiedy pomimo modyfikacji stylu życia oraz stosowania co najmniej trzech leków (w tym diuretyku) w odpowiednich dawkach nie udało się obniżyć ciśnienia skurczowego i rozkurczowego do wartości docelowych. Zgodnie z tą definicją częstość występowania nadciśnienia opornego jest duża, na przykład w populacji uczestniczącej w badaniu ALLHAT 8% pacjentów otrzymało cztery lub więcej leków i obliczono, że nadciśnienie odporne można by rozpoznać u co najmniej 15% badanych [322]. W takiej sytuacji należy rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty hipertensjologa lub wyspecjalizowanego ośrodka zajmującego się leczeniem nadciśnienia, ponieważ nadciśnienie odporne często wiąże się z subklinicznymi powikłaniami narządowymi i wysokim ryzykiem sercowo–naczyniowym [735].

Przyczyny nadciśnienia opornego wymieniono w ramce 20. Jedną z najczęstszych przyczyn nadciśnienia opornego jest niedostateczne przestrzeganie zaleceń terapeutycznych dotyczących farmakoterapii lub zalecanych zmian stylu życia (a zwłaszcza wyeliminowania nadużywania alkoholu). W takiej sytuacji możliwe są dwa rozwiązania. Pomocne może być przerwanie podawania wszystkich leków

Ramka 20. Przyczyny nadciśnienia opornego

- Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych
- Brak modyfikacji stylu życia, w tym:
 - przyrost masy ciała
 - duże spożycie alkoholu (uwaga na epizodyczne spożywanie dużych ilości alkoholu w ciągu krótkiego czasu)
- Przyjmowanie leków i substancji, które powodują wzrost ciśnienia tętniczego (lurecja, kokaina, glikokortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne itp.)
- Obturacyjny bezdech podczas snu
- Nierozpoznana wtórna postać nadciśnienia
- Nieodwracalne lub słabo odwracalne powikłania narządowe
- Przeciążenie objętościowe spowodowane:
 - nieodpowiednim leczeniem diuretycznym
 - postępującą niewydolnością nerek
 - dużym spożyciem sodu
 - hiperaldosteronizmem

Przyczyny pozornej oporności nadciśnienia:

- Izolowane nadciśnienie w warunkach klinicznych (nadciśnienie białego fartucha)
- Niestosowanie odpowiednio dużego mankietu do pomiaru ciśnienia na ramieniu o dużym obwodzie
- Nadciśnienie rzekome

pod ścisłym nadzorem medycznym i ponowne rozpoczęcie leczenia według prostszego schematu lub też przyjęcie pacjenta na krótki czas do szpitala w celu zastosowania leczenia w warunkach umożliwiających nadzór i jednoczesne monitorowanie ciśnienia. Inną nierzadką przyczyną nadciśnienia opornego jest obturacyjny bezdech podczas snu [736–739], być może ze względu na długotrwałe oddziaływanie nocnej hipoksji i stymulacji chemoreceptorów, a także efekt pozbawienia snu. Ponadto konieczne jest wykluczenie wtórnych postaci nadciśnienia (*patrz* część 9). Na przykład nierozpoznane zwężenie tętnicy nerkowej może być przyczyną oporności na leczenie i chociaż szansa normalizacji ciśnienia jest większa u młodszych osób, dzięki rewaskularyzacji, która często jest możliwa za pomocą angioplastyki balonowej i stentowania, można zmniejszyć intensywność wymaganego leczenia hipotensyjnego. Trudności z obniżeniem ciśnienia do wartości docelowych mogą również wynikać ze znacznego uszkodzenia układu sercowo–naczyniowego, które może być jedynie w niewielkim stopniu lub bardzo powoli odwracalne. Przeciążenie objętościowe może

wynikać z postępującej niewydolności nerek, nadmiernego spożycia sodu, hiperaldosteronizmu, a najczęściej z niedostatecznego leczenia diuretycznego. Należy wreszcie rozważyć możliwość pozornej oporności na leczenie, na przykład w sytuacji izolowanego nadciśnienia w warunkach klinicznych (nadciśnienia białego fartucha) lub niestosowania odpowiednio dużego mankietu do pomiaru ciśnienia na ramieniu o dużym obwodzie (co prowadzi do zawyżenia wartości ciśnienia). U pacjentów w podeszłym wieku należy również wykluczyć nadciśnienie rzekome, czyli stan, w którym duża sztywność utrudnia uciśnięcie ściany naczynia zewnętrznym mankietem, co powoduje, że zmierzone ciśnienie jest zawyżone w stosunku do rzeczywistego ciśnienia w tętnicy.

Pierwszym etapem postępowania w nadciśnieniu opornym powinno więc być dokładne zebranie wywiadu, przeprowadzenie drobiazgowego badania przedmiotowego oraz stworzenie odpowiednich możliwości diagnostycznych, głównie w celu wykluczenia wtórnych postaci nadciśnienia. Diagnostyka powinna obejmować ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia (ABPM), które może pozwolić na dokładniejsze scharakteryzowanie wzrostu ciśnienia tętniczego oraz stopnia zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego [96]. Konieczna będzie ocena, czy pacjent przestrzega zaleceń terapeutycznych, a uważnie zebrany wywiad może dostarczyć wskazówek na temat przyczyny oporności na leczenie, na przykład okresowe spożywanie dużych ilości alkoholu może tłumaczyć, dlaczego u danej osoby trudno jest uzyskać odpowiednią kontrolę ciśnienia.

Ostatecznie wielu pacjentów będzie wymagało podawania więcej niż trzech leków. Optymalny wybór leczenia trzeciego, czwartego i piątego wyboru nie był dotychczas oceniany w odpowiednich randomizowanych próbach klinicznych. Z badań obserwacyjnych przeprowadzonych niedawno wynika jednak, że antagonistą aldosteronu, spironolakton, powoduje istotne dodatkowe obniżenie ciśnienia, kiedy dołącza się go do wielolekowego schematu leczenia u pacjentów z nadciśnieniem opornym [575, 740]. W jedynej randomizowanej próbie klinicznej z grupą kontrolną placebo Saha i wsp. [741] stwierdzili większy dodatkowy efekt hipotensyjny amiloridu niż spironolaktonu. Zaobserwowano jednak, że spironolakton zapewnia dobrą dodatkową odpowiedź hipotensyjną już wtedy, gdy podaje się go w stosunkowo małej dawce (25–50 mg/d.) [742]. Donoszono również o dobrej odpowiedzi na amilorid [743]. Kwestia, czy dobra odpowiedź na leki z grupy antagonistów aldosteronu u niektórych pacjentów z opornym nadciśnieniem wynika z niewykrytego pierwotnego

hiperaldosteronizmu, czy z wtórnego hiperaldosteronizmu wywołanego przez podawanie wielu leków, nie została dotychczas wyjaśniona. Opisująca skuteczność małych dawek tych leków powoduje, że wystąpienie działań niepożądanych spironolaktonu jest mniej prawdopodobne, ale trzeba zwracać uwagę na stężenie potasu i kreatyniny w surowicy, ponieważ u wielu z tych pacjentów czynność nerek może być upośledzona i często otrzymują oni jednocześnie inhibitory układu renina–angiotensyna. Obecnie bada się korzyści z podawania antagonistów endoteliny u pacjentów z nadciśnieniem opornym. Ostatnio stwierdzono, że można w tej grupie uzyskać obniżenie ciśnienia poprzez przewlekłą stymulację nerwów zatoki szyjnej za pomocą implantowanych urządzeń elektrycznych [744].

7.10. Nadciśnieniowe stany nagłe

Nadciśnieniowy stan nagły występuje wtedy, gdy znacznie podwyższone ciśnienie tętnicze wiąże się z ostrymi powikłaniami narządowymi. Znaczne podwyższenia ciśnienia bez ostrego nasilenia powikłań narządowych, na przykład występujące czasami u pacjentów w podeszłym wieku z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, także są niewłaściwie określane mianem stanów nagłych. Stany te wymagają wprawdzie niezwłocznego leczenia, ale powinno ono być prowadzone w taki sam sposób, jak w przypadku przewlekłe podwyższonego ciśnienia. Najważniejsze nadciśnieniowe stany nagłe wymieniono w tabeli VIII. Takie sytuacje są rzadkie, ale mogą stwarzać zagrożenie dla życia. W tych stanach konieczne jest szybkie leczenie nadciśnienia, ale należy uważać, aby bardzo szybki spadek ciśnienia tętniczego nie doprowadził do powikłań, takich jak upośledzenie perfuzji mózgu prowadzące do jego zawału czy uszkodzenie mięśnia sercowego i nerek.

Należy unikać nadmiernego lub szybkiego obniżania ciśnienia tętniczego w świeżym udarze mózgu (*patrz* część 7.3.1).

7.11. Nadciśnienie złośliwe

Pojęcia nadciśnienia opornego i złośliwego częściowo się nakładają, ale w większości krajów rozwiniętych nadciśnienie złośliwe (faza złośliwa nadciśnienia) obserwuje się rzadko, najczęściej w grupach społecznych znajdujących się w niekorzystnej sytuacji ekonomicznej. Nadciśnienie złośliwe to zespół znacznego wzrostu ciśnienia tętniczego (ciśnienie rozkurczowe zwykle, chociaż nie zawsze przekracza 140 mm Hg), przebiegający z uszkodzeniem naczyń, który może się manifestować zwłaszcza krwawieniami do siatkówki, ogniskami wysięku i/lub obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego [745]. Niektórzy lekarze

Tabela VIII. Nadciśnieniowe stany nagłe
Table VIII. Hypertensive emergencies

- Encefalopatia nadciśnieniowa
- Niewydolność lewej komory w przebiegu nadciśnienia
- Nadciśnienie z zawałem serca
- Nadciśnienie z niestabilną dławicą piersiową
- Nadciśnienie z rozwarstwieniem aorty
- Ciężkie nadciśnienie związane z krwawieniem podpajęczynówkowym lub incydentem naczyniowo-mózgowym
- Przełom nadciśnieniowy w przebiegu guza chromochłonnego
- Nadciśnienie związane ze stosowaniem używek, takich jak amfetamina, LSD, kokaina lub *ecstasy*
- Nadciśnienie w okresie okołoperacyjnym
- Ciężki stan przedzucawkowy lub rzucawka

posługują się pojęciem nadciśnienia przyspieszonego (fazy przyspieszonej nadciśnienia), jeżeli w takim zespole w badaniu siatkówki nie stwierdza się obrzęku tarczy nerwu wzrokowego. Nadciśnienie złośliwe może występować w różnych stanach. Zwykle najczęstszym zwiastunem fazy złośliwej jest ciężkie lub niedostatecznie leczone nadciśnienie, chociaż w różnych badaniach prawdopodobnie zaniżono częstość występowania wtórnych postaci nadciśnienia [746]. Ze sporadycznych doniesień wynika, że wielu pacjentów z nadciśnieniem złośliwym to osoby palące, a ponadto stan ten występuje częściej wśród osób rasy czarnej niż wśród osób rasy białej [747]. Częstość występowania fazy złośliwej wśród pacjentów z nadciśnieniem uległa zmniejszeniu ze względu na wcześniejsze leczenie nadciśnienia oraz stosowanie bardziej skutecznych schematów leczenia, a także rzadsze występowanie większości przyczyn nadciśnienia złośliwego. Niekorzystne rokowanie w fazie złośliwej wynika z przełamania autoregulacji, spowodowanej stałym narażeniem ściany tętniczej na działanie niezwykle wysokiego ciśnienia. W badaniach histopatologicznych wykazano, że w takiej sytuacji w ścianie naczyniowej dochodzi do proliferacji warstwy mięśniowej i błony wewnętrznej oraz martwicy włóknikowatej. Nasilenie odpowiedzi proliferacyjnej odzwierciedla ciężkość i długość ekspozycji na wysokie wartości ciśnienia [748]. Martwica włóknikowata wynika ze skurczu i wymuszonego rozkurczu tętniczek. Przekiekanie płynu do przestrzeni pozakomórkowej jest związane z małymi krwawieniami oraz z powikłaniami narządowymi [748].

Najgroźniejszym stanem związanym z fazą złośliwą nadciśnienia jest encefalopatia nadciśnieniowa [745, 747]. Wiąże się ona z odwracalnymi zaburze-

niami czynności układu nerwowego, które mogą się manifestować bólem głowy, zmianami stanu psychicznego i zaburzeniami widzenia. Ze stanem tym jest również związane pogorszenie czynności nerek, opisywane jako ważny czynnik prognostyczny, ponieważ większe nasilenie niewydolności nerek prowadzi do skrócenia oczekiwanej długości życia, mimo niezwłocznego i skutecznego leczenia nadciśnienia. U niektórych pacjentów dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia nerek, które wymaga leczenia nerkozastępczego, w tym niekiedy stałej dializoterapii. Faza złośliwa nadciśnienia wiąże się także z hemolizą, fragmentacją krwinek czerwonych oraz cechami rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

Jeżeli nadciśnienie złośliwe pozostaje nieleczone, rokowanie jest bardzo złe, ponieważ 50% chorych umiera w ciągu 12 miesięcy [254, 749]. Po wprowadzeniu skutecznych sposobów leczenia częstość występowania takich problemów w początkowej fazie uległa zmniejszeniu [750, 751]. Przeżywalność jest obecnie większa, co odzwierciedla nie tylko lepszą kontrolę ciśnienia, ale również sprawne wykrywanie przyczyn wtórnego nadciśnienia oraz powszechniejszy dostęp do takiego leczenia, jak dializoterapia i transplantacja nerek.

Fazę złośliwą nadciśnienia należy traktować jako nadciśnieniowy stan nagły. Można stosować leki doustne, jeżeli ciśnienie reaguje na ich podawanie, a celem leczenia jest obniżenie ciśnienia rozkurczowego w ciągu 24 godzin do 100–110 mm Hg.

8. Leczenie współistniejących czynników ryzyka (ramka 21)

8.1. Leki hipolipemizujące

Na podstawie kilku randomizowanych prób klinicznych dotyczących prewencji pierwotnej i wtórnej oceniono efekty leczenia hipolipemizującego za pomocą statyn [752–754]. Mimo że dane epidemiologiczne wskazują na to, że stężenie cholesterolu w surowicy jest ściśle związane z występowaniem incydentów wieńcowych, ale nie udarów mózgu [755], wykazano, że statyny skutecznie zapobiegają zarówno incydom wieńcowym, jak i incydom mózgowo-naczyniowym, a skuteczność zapobiegania obu tym rodzajom incydentów jest podobna u pacjentów z nadciśnieniem i osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [752–754]. W dotychczas największej próbie klinicznej, w której stosowano statynę, w badaniu HPS [756], podawanie simwastatyny u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego powodowało znaczne zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowych i mó-

**Ramka 21. Stanowisko ekspertów:
leczenie współistniejących czynników
ryzyka**

Leki hipolipemizujące

- U wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub cukrzycą typu 2 należy rozważyć leczenie statyną, dążąc do uzyskania stężenia cholesterolu całkowitego oraz stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy, wynoszącego odpowiednio < 4,5 mmol/l (175 mg/dl) oraz < 2,5 mmol/l (100 mg/dl) lub jeszcze mniejszego, jeżeli jest to możliwe.
- U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego, ale z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (ryzyko incydentu w ciągu 10 lat wynoszące $\geq 20\%$) należy także rozważyć leczenie statyną, nawet jeżeli początkowe stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL w surowicy nie jest zwiększone.

Leczenie przeciwplatek

- U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przebyłym incydentem sercowo-naczyniowym należy stosować leczenie przeciwplatekowe, zwłaszcza małą dawką kwasu acetylosalicylowego, jeżeli ryzyko krwawienia nie jest nadmiernie zwiększone.
- Małą dawkę kwasu acetylosalicylowego należy również rozważyć u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez choroby układu sercowo-naczyniowego w wywiadach, jeżeli pacjent ma więcej niż 50 lat, stężenie kreatyniny w surowicy jest umiarkowanie zwiększone lub stwierdza się wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe. We wszystkich tych sytuacjach wykazano, że korzyści wynikające z tej interwencji przewyższają związane z nią ryzyko (zmniejszenie ryzyka zawału serca jest większe niż ryzyko krwawienia).
- W celu zminimalizowania ryzyka krwotocznego udaru mózgu leczenie przeciwplatekowe należy rozpoczynać po uzyskaniu kontroli ciśnienia tętniczego.

Kontrola glikemii

- Skuteczna kontrola glikemii ma duże znaczenie u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą.
- U tych pacjentów celem leczenia dietetycznego oraz farmakoterapii cukrzycy powinno być zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo do ≤ 6 mmol/l (108 mg/dl), a stężenia hemoglobiny glikowanej do < 6,5%.

zgowo-naczyniowych w porównaniu z placebo. Korzyść tę uzyskano również w podgrupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (41% całej badanej populacji) niezależnie od rodzaju stosowanego leczenia hipotensyjnego. Podobne wyniki uzyskano, podając pacjentom w podeszłym wieku prawastatynę w badaniu PROSPER [757], spośród których u 62% występowało nadciśnienie tętnicze. Skuteczną prewencję zapewniało również podawanie innej statyny, atorwastatyny, u pacjentów po przebyłym udarze mózgu [758]. Pacjenci w wieku do co najmniej 80 lat z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego, taką jak choroba wieńcowa, choroba tętnic obwodowych, przebyty udar mózgu lub długotrwała (od co najmniej 10 lat) cukrzyca, powinni więc otrzymywać statynę. U wszystkich tych pacjentów docelowe stężenie cholesterolu całkowitego powinno wynosić mniej niż 4,5 mmol/l (175 mg/dl), a docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL w surowicy powinno wynosić mniej niż 2,5 mmol/l (100 mg/dl). Można również rozważyć mniejsze stężenia docelowe, czyli odpowiednio mniej niż 4,0 mmol/l (155 mg/dl) oraz mniej niż 2 mmol/l (80 mg/dl).

W dwóch próbach klinicznych, ALLHAT i ASCOT, oceniano korzyści ze stosowania statyn w populacjach składających się wyłącznie z pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W badaniu ALLHAT podawanie prawastatyny w dawce 40 mg dziennie u 10 000 pacjentów z nadciśnieniem (z których u około 2/3 występowała jawną chorobą układu naczyniowego) spowodowało zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL w surowicy (odpowiednio o 11% i 17%) w porównaniu ze zwykłym leczeniem, ale nie wpłynęło istotnie na występowanie incydentów wieńcowych i udarów mózgu oraz śmiertelność ogólną [759]. Natomiast w badaniu ASCOT [760] podawanie atorwastatyny w dawce 10 mg dziennie u ponad 10 000 pacjentów z nadciśnieniem i dodatkowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz stężeniem cholesterolu całkowitego w surowicy mniejszym niż 6,5 mmol/l spowodowało zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego o 19,9% w porównaniu z placebo. Wiązało się to ze znacznym zmniejszeniem zarówno łącznej częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych (o 36%), jak i częstości występowania udarów mózgu (o 27%). Korzystny efekt leczenia w badaniu ASCOT, w przeciwieństwie do braku korzyści w badaniu ALLHAT, mógł zależeć od większych względnych różnic stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL, które uzyskano między grupą aktywnie leczoną a grupą kontrolną.

Biorąc pod uwagę wyniki badania ASCOT [760], wydaje się uzasadnione, aby rozważać leczenie sta-

tyną u pacjentów powyżej 80. roku życia z nadciśnieniem tętniczym, u których oszacowane 10-letnie ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego wynosi $\geq 20\%$ lub ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (oceniane za pomocą modelu SCORE) wynosi co najmniej 5%. Stwierdzano, że korzyść z podawania statyny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może obejmować pewne obniżenie ciśnienia tętniczego [761], ale w badaniach ASCOT [760] i PHYLLIS [390] dołączenie statyny do leczenia hipotensyjnego nie wiązało się z wyraźnym dalszym obniżeniem ciśnienia. Docelowe stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy powinno wynosić mniej niż 5 mmol/l (190 mg/dl), a stężenie cholesterolu frakcji LDL — mniej niż 3 mmol/l (115 mg/dl). U większości pacjentów można osiągnąć te stężenia docelowe, stosując statynę w odpowiedniej dawce w połączeniu z metodami niefarmakologicznymi. U pacjentów, którzy nie osiągają tych stężeń docelowych lub u których utrzymuje się nieprawidłowe stężenie cholesterolu frakcji HDL ($< 1,0$ mmol/l) lub stężenie triglicerydów ($> 2,3$ mmol/l), wskazane może być dołączenie ezetimibu [762] bądź innych leków, a także skierowanie chorego do specjalisty zajmującego się leczeniem hipolipemizującym.

8.2. Leczenie przeciwplatek

Wykazano, że leczenie przeciwplatekowe, a zwłaszcza stosowanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego (tj. 75–100 mg dziennie) zmniejsza ryzyko udaru mózgu i/lub zawału serca w kilku populacjach, od bezobjawowych osób w średnim wieku z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym do pacjentów z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego [763]. Ryzyko poważnego incydentu naczyniowego ulega wtedy zmniejszeniu o mniej więcej 25%. Długotrwałe podawanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego powoduje jednak w przybliżeniu podwojenie ryzyka poważnego krwawienia pozaczaskowego. U pacjentów z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego liczba pacjentów, u których udaje się uniknąć poważnego incydentu naczyniowego, jest bez wątpienia większa od liczby pacjentów, u których wystąpi poważne krwawienie [764, 765]. Nie wiadomo natomiast, czy korzyści z podawania kwasu acetylosalicylowego przeważają nad ryzykiem krwawienia u osób z grupy niższego ryzyka. Decyzję o dołączeniu kwasu acetylosalicylowego do leczenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym należy więc podejmować, uwzględniając całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe oraz/lub występowanie powikłań narządowych. Dane na temat korzyści i możliwych zagrożeń związanych ze stosowaniem małej dawki kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

uzyskano w badaniu HOT [311]. W sumie w tym badaniu stwierdzono zmniejszenie częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych o 15%, a częstości występowania świeżego zawału serca o 36%, brak wpływu na występowanie udaru mózgu oraz brak wzrostu ryzyka krwawień śródmózgowych, natomiast ryzyko poważnych incydentów krwotocznych zwiększyło się o 65%. Na podstawie analiz podgrup w badaniu HOT [764] określono pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których bezwzględna korzyść z takiego leczenia jest najprawdopodobniej większa niż związane z nim ryzyko. U pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej 115 $\mu\text{mol/l}$ (1,3 mg/dl) nastąpiło istotne zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych i zawałów serca (odpowiednio o 13 i 7 incydentów na 1000 osobołat leczenia), natomiast ryzyko krwawienia nie zwiększyło się istotnie. Dodatni bilans korzyści i ryzyka w związku z podawaniem kwasu acetylosalicylowego stwierdzono również u pacjentów z większym całkowitym ryzykiem oraz wyższym ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym na początku obserwacji (korzyść: $-3,1$ do $-3,3$ incydentu sercowo-naczyniowego na 1000 osobołat leczenia; ryzyko: 1,0 do 1,4 incydentu krwawienia na 1000 osobołat leczenia), natomiast u tych pacjentów z nadciśnieniem, u których początkowe ryzyko było mniejsze, niekorzystne następstwa podawania kwasu acetylosalicylowego równoważyły korzyści z takiego leczenia. Obserwacje te są zgodne z wynikami kilku metaanaliz badań dotyczących prewencji pierwotnej, obejmujących również pacjentów bez nadciśnienia [766–769], a także z wynikami uzyskanymi ostatnio w badaniu *Women Prevention Study* przeprowadzonego w dużej populacji bardzo niskiego ryzyka, w którym stwierdzono niewielką wypadkową korzyść z podawania kwasu acetylosalicylowego [766]. Wydaje się więc, że leczenie małą dawką kwasu acetylosalicylowego charakteryzuje się pozytywnym stosunkiem korzyści do ryzyka tylko u pacjentów powyżej pewnego progu całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (15–20% w ciągu 10 lat). Taka sytuacja występuje u pacjentów z nadciśnieniem i umiarkowanie zwiększonym stężeniem kreatyniny, a także u pacjentów w wieku 50 lat lub więcej z nadciśnieniem oraz dużym lub bardzo dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym lub wyższym początkowym ciśnieniem tętniczym. Należy podkreślić, że w badaniu HOT podawanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego nie wywierało niekorzystnego wpływu na obniżanie ciśnienia przez jednocześnie podawane leki hipotensyjne [770]. Korzyści te obserwowano u pacjentów z dobrze kontrolowanym ciśnieniem (niemal u wszystkich pacjentów

ciśnienie rozkurczowe wynosiło nie więcej niż 90 mm Hg) i być może ta kontrola ciśnienia miała zasadnicze znaczenie dla uniknięcia wzrostu częstości występowania krwawień śródczaszkowych, które obserwowano w niektórych badaniach [311, 765, 766–769]. Wydaje się więc uzasadnione, aby u pacjentów z nadciśnieniem z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka podawanie kwasu acetylosalicylowego rozpoczynać dopiero po uzyskaniu skutecznej kontroli ciśnienia.

8.3. Kontrola glikemii

Zarówno cukrzyca, jak i upośledzona tolerancja glukozy są ważnymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [771–773]. Jak wspomniano w części 7.2, nadciśnienie tętnicze często występuje u pacjentów z cukrzycą typu 2, a u chorych z cukrzycą i nadciśnieniem następuje znaczny wzrost całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Co więcej, samo nadciśnienie wiąże się z podwojeniem się ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 [774]. Skuteczna kontrola glikemii ma duże znaczenie u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą. W badaniu UKPDS korzyści z intensywnej kontroli glikemii u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 dotyczyły głównie występowania powikłań mikroangiopatycznych [775]. W innych badaniach wykazano jednak, że bardziej intensywna modyfikacja stylu życia lub interwencja farmakologiczna mająca na celu normalizację zaburzonego metabolizmu glukozy chroni również przed powikłaniami makroangiopatycznymi [776–778], a ostatnio w badaniu EDIC (przedłużona obserwacja pacjentów uczestniczących w badaniu DCCT) wykazano, że dotyczy to przynajmniej pacjentów z cukrzycą typu 1 [779]. Istnieje bezpośrednia zależność między występowaniem powikłań makro- i mikroangiopatycznych a średnim stężeniem HbA_{1c}, bez wyraźnej wartości progowej stężenia HbA_{1c}, poniżej której nie następowałoby dalsze zmniejszenie ryzyka [778, 780]. W zaleceniach dotyczących leczenia cukrzycy jako docelowe stężenie glukozy w osoczu na czczo (średnia z kilku oznaczeń) przyjęto wartość $\leq 6,0$ mmol/l (108 mg/dl), a docelowe stężenie hemoglobiny glikowanej wynosi mniej niż 6,5% [168, 781]. Ze względu na znany wpływ diuretyków tiazydowych i β -adrenolityków na metabolizm glukozy, stosowanie tych leków hipotensyjnych u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy może wymagać wcześniejszego i bardziej intensywnego leczenia przeciwcukrzycowego [316, 331]. Dalsze informacje na temat korzystnego wpływu ścisłej kontroli stężenia glukozy we krwi na układ sercowo-naczyniowy zostaną uzyskane po ukończeniu dwóch dużych ran-

domizowanych prób klinicznych prowadzonych u pacjentów z cukrzycą typu 2, badań ACCORD (www.accordtrial.org) i ADVANCE [782], w których ocenia się również dodatkowy ochronny wpływ ścisłej kontroli ciśnienia tętniczego.

9. Przesiewowe wykrywanie i leczenie wtórnych postaci nadciśnienia

Swoistą przyczynę wzrostu ciśnienia tętniczego można zidentyfikować u niewielkiego odsetka dorosłych pacjentów z nadciśnieniem. Prosta przesiewowa ocena w kierunku wtórnych postaci nadciśnienia jest możliwa na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego oraz rutynowych badań laboratoryjnych. Na wtórną postać nadciśnienia wskazuje również znaczny wzrost ciśnienia tętniczego, nagłe wystąpienie lub nasilenie nadciśnienia, a także słaba reakcja ciśnienia na farmakoterapię. W tych przypadkach konieczne mogą być odpowiednie procedury diagnostyczne, które przedstawiono niżej.

9.1. Miąższowa choroba nerek

Miąższowa choroba nerek jest najczęstszą przyczyną wtórnego nadciśnienia. Stwierdzenie obustronnych mas w nadbrzuszu w badaniu przedmiotowym wskazuje na wielotorbielowatość nerek i powinno prowadzić do wykonania badania ultrasonograficznego jamy brzusznej. Ultrasonografia zastąpiła niemal całkowicie dożylną urografię jako metoda oceny anatomii nerek. Urografia wymaga wstrzyknięcia potencjalnie nefrotoksycznego środka kontrastowego, natomiast ultrasonografia jest nieinwazyjna i dostarcza wszystkich niezbędnych danych anatomicznych na temat wielkości i kształtu nerek, grubości kory, upośledzenia drożności dróg moczowych oraz obecności nieprawidłowych mas w nerkach [783]. Przesiewowa ocena czynnościowa w kierunku miąższowej choroby nerek powinna polegać na ocenie obecności białka, erytrocytów i leukocytów w moczu oraz oznaczeniu stężenia kreatyniny w surowicy [784, 785]. Badania te należy wykonywać u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem (*patrz* część 3.4). Miąższową chorobę nerek można wykluczyć, jeżeli w wielokrotnych oznaczeniach badanie ogólne moczu i stężenie kreatyniny w surowicy są prawidłowe. Obecność erytrocytów i leukocytów stwierdzoną za pomocą testu paskowego należy potwierdzić w mikroskopowym badaniu osadu moczu. Jeżeli wyniki badań przesiewowych w kierunku miąższowej choroby nerek są dodatnie, trzeba przeprowadzić szczegółową diagnostykę.

9.2. Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe jest drugą pod względem częstości występowania przyczyną wtórnego nadciśnienia, występującą u około 2% dorosłych pacjentów z podwyższonymi wartościami ciśnienia, którzy są oceniani w specjalistycznych ośrodkach [786]. Jest ono spowodowane jednym lub wieloma zwężeniami tętnic nerkowych w odcinku pozanerkowym, które w populacji osób w podeszłym wieku mają często charakter miażdżycowy. Dysplazja włóknisto-mięśniowa może odpowiadać nawet za 25% wszystkich przypadków nadciśnienia naczyniowo-nerkowego i jest najczęstszą przyczyną u młodych osób dorosłych. Na występowanie tego stanu wskazuje nagły początek lub nasilenie nadciśnienia, a także coraz większe trudności w leczeniu wysokiego ciśnienia. Do objawów zwężenia tętnicy nerkowej należą: lateralizujący szmer w jamie brzusznej, hipokaliemia oraz postępujące pogarszanie się czynności nerek. Objawy te nie występują jednak u wielu pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym. Jako badanie przesiewowe można wykorzystywać ultrasonograficzną ocenę wymiaru nerek w osi długiej. Różnicę długości między dwoma nerkami przekraczającą 1,5 cm, uważaną zwykle za diagnostyczną dla zwężenia tętnicy nerkowej, stwierdza się jednak tylko u 60–70% pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym [787]. Wykrycie zwężenia tętnicy nerkowej, zwłaszcza umiejscowionego w pobliżu odejścia tego naczynia od aorty, często umożliwia kolorowa ultrasonografia dopplerowska [788]. Metoda ta pozwala również na obliczanie wskaźnika oporowego, na podstawie którego można przewidywać wyniki angioplastyki i stentowania. Uzyskano dane wskazujące na to, że za metodę diagnostyczną z wyboru w rozpoznawaniu nadciśnienia naczyniowo-nerkowego należy uważać angiografię rezonansu magnetycznego ze wzmocnieniem za pomocą gadolinu, wykorzystywaną do trójwymiarowej wizualizacji naczyń nerkowych w warunkach zatrzymanego oddechu [789]. Inną metodą obrazową o podobnej czułości jest spiralna tomografia komputerowa, która wymaga jednak stosowania środków kontrastowych oraz stosunkowo dużych dawek promieniowania rentgenowskiego. W przypadku silnego podejrzenia zwężenia tętnicy nerkowej w celu potwierdzenia tego rozpoznania należy wykonać cyfrową angiografię subtrakcyjną z wewnątrz tętniczym podaniem środka kontrastowego. Ta inwazyjna metoda jest wciąż referencyjnym sposobem wykrywania zwężenia tętnicy nerkowej. Określanie stosunku aktywności reninowej w żyłach nerkowych wymaga wielokrotnego cewnikowania, a inwazyjność i złożoność tej metody nie są równoważone przez dostateczną czułość lub

swoistość. Nie można więc zalecać tego badania jako przesiewowej procedury diagnostycznej.

Leczenie pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym jest kontrowersyjne ze względu na ograniczoną liczbę dużych, długoterminowych prób klinicznych porównujących różne schematy leczenia, a także trudności z przewidywaniem odpowiedzi ciśnienia tętniczego na rewaskularyzację nerek u poszczególnych pacjentów [786]. Dostępne dane uzasadniają jednak sformułowanie następujących zaleceń: (1) Nadciśnienie odporne (tj. podwyższone ciśnienie tętnicze pomimo podawania co najmniej trzech leków w odpowiednich dawkach, w tym diuretyku), a także postępujące pogarszanie się czynności nerek są wskazaniami do rewaskularyzacji. (2) Mimo że opinie na ten temat są rozbieżne, rewaskularyzacja chirurgiczna jest obecnie stosowana rzadziej i stopniowo zastępuje ją angioplastyka [790]. (3) Sama angioplastyka jest leczeniem z wyboru w dysplazji włóknisto-mięśniowej, w której wiąże się z dużą częstością powodzenia leczenia, czyli trwałej normalizacji ciśnienia tętniczego lub jego obniżenia i zwiększenia podatności na farmakoterapię [787, 791]. Powodzenie leczenia jest rzadsze w przypadku zwężeń miażdżycowych, które częściej prowadzą do restenozy [791]. Jej występowanie można ograniczyć poprzez stentowanie i dlatego ta metoda jest niemal rutynowo wykorzystywana jako uzupełnienie angioplastyki miażdżycowego zwężenia tętnicy nerkowej. (4) Leczenie zachowawcze porównano z angioplastyką w kilku próbach klinicznych [792–794], których metaanaliza wykazała niewielką, ale istotną przewagę angioplastyki [795]. Wyniki leczenia inwazyjnego zależą jednak w znacznym stopniu od umiejętności i doświadczenia lekarza wykonującego zabieg, a leczenie zachowawcze ma wciąż zasadnicze znaczenie u pacjentów z miażdżycowym zwężeniem tętnicy nerkowej. Należy traktować je jako preferowany sposób leczenia, jeżeli czynność nerek jest zachowana, udaje się uzyskać kontrolę ciśnienia tętniczego, zwężenie tętnicy nerkowej nie jest ciasne lub nadciśnienie występuje od dawna (np. od ponad 10 lat). Ze względu na wysokie ryzyko progresji zmian miażdżycowych leczenie tych pacjentów powinno obejmować intensywną modyfikację stylu życia oraz podawanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego, statyny i wielu leków hipotensyjnych. Należy stosować diuretyk tiazydowy w odpowiedniej dawce i antagonistę wapnia, a ponadto możliwe jest dołączenie inhibitora układu renina–angiotensyna, z wyjątkiem obustronnego zwężenia tętnic nerkowych. Takie leczenie może obniżyć ciśnienie tętnicze u większości pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej. Głównym zagrożeniem jest ostre pogorsze-

nie czynności nerek i wzrost stężenia kreatyniny w surowicy ze względu na znaczne zmniejszenie ciśnienia perfuzji za miejscem zwężenia. Zdarza się to częściej wtedy, gdy stosuje się inhibitor układu renina–angiotensyna, ale zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy zwykle ulega normalizacji, kiedy takie leczenie zostanie przerwane.

9.3. Guz chromochłonny

Guz chromochłonny (*phaeochromocytoma*) jest bardzo rzadką postacią wtórnego nadciśnienia (0,2–0,4% wszystkich pacjentów z nadciśnieniem), o rocznej zapadalności szacowanej na 2–8 przypadków na milion populacji [796]. Może być dziedziczny lub nabyty. Nadciśnienie występuje w około 70% przypadków guza chromochłonnego i w mniej więcej równych proporcjach jest utrwalone lub napadowe (manifestujące się takimi objawami, jak: bóle głowy, wzmożona potliwość, kołatanie serca i bladeść powłok). Rozpoznanie opiera się na wykazaniu zwiększonego stężenia katecholamin lub ich metabolitów w osoczu bądź w moczu. Wykonuje się w tym celu badania biochemiczne, które powinny poprzedzać badania obrazowe i czynnościowe służące określeniu umiejscowienia guza. Badaniem, które pozwala na osiągnięcie największej czułości (97–98%), jest oznaczanie wolnych metoksykatecholamin w osoczu w połączeniu z oznaczaniem frakcjonowanych metoksykatecholamin [tj. oddzielnie metoksyadrenaliny, metoksynoradrenaliny i metoksytyraminy — przyp. tłum.] w moczu. Ponieważ jednak oznaczanie wolnych metoksykatecholamin w osoczu nie jest rutynowo dostępne dla celów diagnostycznych, metodą z wyboru pozostaje oznaczenie frakcjonowanych metoksykatecholamin oraz katecholamin w moczu [797]. Bardzo duże wartości nie wymagają dalszej diagnostyki [798]. Jeżeli natomiast stężenia zmierzone w osoczu lub moczu są tylko nieco zwiększone pomimo silnego klinicznego podejrzenia guza chromochłonnego, można wykonać test stymulacji glukagonem lub hamowania klonidyną, chociaż w przypadku granicznych wyników oznaczeń biochemicznych — biorąc pod uwagę ograniczoną swoistość odpowiedzi na testy farmakologiczne — wielu klinicystów preferuje przejście od razu do badań obrazowych [799]. Test stymulacji glukagonem musi być wykonywany dopiero po zastosowaniu skutecznego leczenia α -adrenolitykiem, aby można było zapobiec znacznemu wzrostowi ciśnienia tętniczego po wstrzyknięciu tego hormonu. Wynik testu hamowania klonidyną uważa się za negatywny, jeżeli następuje znaczne zmniejszenie stężenia katecholamin w osoczu [800].

Po rozpoznaniu guza chromochłonnego konieczne jest określenie jego umiejscowienia [801]. W 95%

przypadków guz znajduje się w nadnerczach lub w ich pobliżu, a ponieważ są to często duże guzy, niekiedy daje się je wykryć ultrasonograficznie. Najbardziej czule metody (98–100%) to jednak CT, a zwłaszcza rezonans magnetyczny (MRI), który charakteryzuje się jednak małą swoistością (50%). Metodą uzupełniającą w stosunku do CT lub MRI jest scyntygrafia z metajodobenzylguanidyną, która może być przydatna do wykrywania pozanadnerczowych *phaeochromocytoma* oraz przerzutów tych 10% guzów chromochłonnych, które są złośliwe, a także w celu potwierdzenia czynnościowego charakteru guzów wykrytych za pomocą CT lub MRI. Istnieje kilka chorób występujących rodzinnie, które wiążą się ze zwiększoną zapadalnością na guza chromochłonnego, w tym zespół wielogruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN) typu 2, zespół von Hippel-Lindau'a (VHL) oraz nerwiakowłókniakowatość typu 1. Guz chromochłonny występuje również w skojarzeniu z rodzinnym *paraganglioma*. Zaleca się więc wykonywanie testów genetycznych u pacjentów i członków ich rodzin, zwłaszcza jeżeli guz chromochłonny wiąże się z zespołem występującym rodzinnie. Dotychczas opisano mutacje germinalne dotyczące pięciu genów, które prowadzą do rodzinnie występujących chorób związanych z guzem chromochłonnym [802]. Radykalne leczenie wymaga wycięcia guza. Przed operacją pacjent musi zostać odpowiednio przygotowany. Wymaga to zastosowania α -adrenolityku, a po uzyskaniu odpowiedniej blokady receptorów α -adrenergicznych można włączyć β -adrenolityk. Następnie możliwa jest resekcja chirurgiczna, obecnie często laparoskopowa, ale dopiero po uzyskaniu odpowiedniego wypełnienia łożyska naczyniowego. Jest to konieczne, ponieważ długotrwała ekspozycja na nadmiar katecholamin wywołuje natriurezę ciśnieniową i skurcz żył ze znacznym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej.

9.4. Pierwotny hiperaldosteronizm

Pierwotny hiperaldosteronizm w ostatnich latach stał się istotnym, ale i kontrowersyjnym problemem w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Jest to spowodowane tym, że częstość występowania pierwotnego hiperaldosteronizmu wśród niewyselekcjonowanych pacjentów z „pierwotnym” nadciśnieniem wynosi w różnych badaniach od 1% do 11% [803, 804]. Za ważne badanie przesiewowe uważa się oznaczanie stężenia potasu we krwi, ale we wczesnym stadium choroby hipokaliemia występuje tylko u niewielu pacjentów [805, 806]. W 30% przypadków pierwotny hiperaldosteronizm jest wywołany przez gruczolaki nadnerczy, które częściej występują u kobiet, natomiast rzadziej występują u dzieci. W 70% przypad-

ków przyczyną jest przerost kory nadnerczy, a ponadto występują rzadkie przypadki raka kory nadnerczy oraz hiperaldosteronizmu poddającego się leczeniu glikokortykosteroidami, dziedzicznego w sposób autosomalny dominujący [806]. Obserwuje się umiarkowanie lub znacznie podwyższone ciśnienie tętnicze, które jest odporne na leczenie. Hiperaldosteronizm poddający się leczeniu glikokortykosteroidami ujawnia się we wczesnym okresie życia, zwykle w dzieciństwie. Stwierdzano związek pierwotnego hiperaldosteronizmu z guzem chromochłonnym, nadczynnością przytarczyc i akromegalią. Stan ten należy podejrzewać w przypadku oporności nadciśnienia na leczenie lub hipokaliemii, która nie jest wywołana innymi czynnikami. Wyrażono pogląd [807], że diagnostyka w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu powinna objąć tylko pacjentów z samoistną hipokaliemią lub rzeczywiście opornym nadciśnieniem. Rozpoznanie można potwierdzić za pomocą testu hamowania fludrokortyzonem (brak zmniejszenia stężenia aldosteronu w osoczu poniżej wartości progowej po 4 dniach podawania fludrokortyzonu) oraz oznaczenia stężenia aldosteronu i reniny w standaryzowanych warunkach [808]. W ostatnich latach obserwuje się tendencję do wykorzystywania w diagnostyce stosunku stężenia aldosteronu w osoczu do aktywności reninowej osocza, czyli wskaźnika aldosteronowo-reninowego [809]. U osób w podeszłym wieku, a także pacjentów rasy czarnej, możliwe jest jednak zwiększenie stężenia aldosteronu bądź zmniejszenie aktywności reninowej bez pierwotnego hiperaldosteronizmu. Zwiększony wskaźnik aldosteronowo-reninowy obserwuje się również w przewlekłych chorobach nerek, w których duże stężenie potasu stymuluje uwalnianie aldosteronu, a także w przypadku rzadkich mutacji prowadzących do wzrostu stężenia aldosteronu. W metaanalizie obejmującej 19 badań z udziałem 10 396 pacjentów stwierdzono dużą zmienność wskaźnika aldosteronowo-reninowego. Zwiększony wskaźnik stwierdzono u 5,5–39% pacjentów, ale obecność gruczolaka potwierdzono tylko u 0–6,5% osób [810]. Przydatność tych oznaczeń jest więc kontrowersyjna. Do obrazowania nadnerczy wykorzystuje się obecnie zwykle CT, MRI lub metody radioizotopowe z użyciem cholesterolu znakowanego izotopem promieniotwórczym. Gruczolaki stwierdzone w CT lub MRI mogą jednak okazywać się guzkami w przerście kory nadnerczy. Wyniki fałszywie dodatnie są prawdopodobnie stosunkowo częste, ponieważ guzkowy przerost warstwy kłębkowatej opisywano nawet w przypadku obecności czynnego gruczolaka, a wykrywane gruczolaki mogą w rzeczywistości być nieczynne hormonalnie [811]. Oznacza to, że jeżeli

stosuje się metody obrazowe, może istnieć konieczność uzupełniania diagnostyki o cewnikowanie żył nadnerczowych. Opublikowano doniesienia, z których wynika, że gdyby nie wykorzystywać tej ostatniej metody i w diagnostyce opierać się tylko na wyniku CT, u 25% pacjentów wykonywano by niepotrzebną adrenalektomię [812]. Technika chirurgiczną stosowaną do usuwania gruczolaków jest adrenalektomia laparoskopowa. W opisach zebranych przypadków nie odnotowano zgonów. Obserwowano minimalną liczbę powikłań, natomiast średni czas hospitalizacji wynosił 2,6 dnia. Przed operacją, a także w przypadku przerostu kory nadnerczy, zalecane jest leczenie antagonistą aldosteronu, na przykład spironolaktonem. Wiąże się ono jednak z objawami ubocznymi, takimi jak ginekomastia, które mogą ograniczać przydatność tego leczenia. W takim przypadku można rozważyć podawanie eplerenonu, chociaż w zalecanych dawkach ma on słabsze działanie niż spironolakton [813].

9.5. Zespół Cushinga

Zespół Cushinga występuje u mniej niż 0,1% populacji ogólnej [814]. Nadciśnienie jest bardzo częstym objawem w tym zespole, stwierdzanym u około 80% pacjentów, natomiast u dzieci i młodzieży nadciśnienie występuje w 50% przypadków. Na występowanie zespołu Cushinga wskazuje zwykle typowa budowa ciała pacjenta. Najpraktyczniejszą i najbardziej wiarygodną metodą diagnostyczną jest oznaczenie dobowego wydalania kortyzolu z moczem: wartość przekraczająca 110 mmol (40 μg) wskazuje z dużym prawdopodobieństwem na zespół Cushinga. Rozpoznanie potwierdza się za pomocą 2-dniowego testu hamowania małą dawką deksametazonu (0,5 mg co 6 godzin, łącznie 8 dawek) lub nocnego testu hamowania deksametazonem (1 mg o godzinie 23:00). W teście 2-dniowym dobowe wydalanie kortyzolu z moczem, które przekracza 27 mmol (10 μg) w drugim dniu podawania deksametazonu, wskazuje na zespół Cushinga. O tym samym świadczy stężenie kortyzolu w osoczu przekraczające 140 mmol/l (5 $\mu\text{g}/\text{dl}$) w próbce krwi pobranej o godzinie 8:00 w nocnym teście hamowania. Wynik prawidłowy pozwala wykluczyć zespół Cushinga. Ostatnio jako prostszą metodę diagnostyczną zaproponowano oznaczanie kortyzolu w surowicy bądź w ślinie o północy lub w późnych godzinach wieczornych [815]. W celu różnicowania między różnymi postaciami tego zespołu konieczne są dalsze badania biochemiczne i obrazowe.

9.6. Obturacyjny bezdech podczas snu

Obturacyjny bezdech podczas snu charakteryzuje się wielokrotnymi epizodami ustania przepływu

powietrza w drogach oddechowych, spowodowanymi zapadaniem się górnych dróg oddechowych w czasie snu i prowadzącymi do spadku wysycenia krwi tętniczej tlenem [816]. Możliwość bezdechu podczas snu należy brać pod uwagę, oceniając pacjentów otyłych, zwłaszcza z nadciśnieniem opornym na konwencjonalną farmakoterapię [736–739]. Również pacjenci z nadciśnieniem, u których w monitorowaniu ambulatoryjnym stwierdza się brak nocnego spadku ciśnienia, wymagają diagnostyki w kierunku obturacyjnego bezdechu podczas snu. Do objawów podmiotowych i przedmiotowych należą: sennosc w ciągu dnia, zaburzenia koncentracji, niespokojny i nieprzynoszący odpoczynku sen, epizody dławienia się podczas snu, bezdechy zaobserwowane przez inną osobę, nykturia, drażliwość i zmiany osobowości, zmniejszenie popędu płciowego oraz częstsze wypadki samochodowe. W przypadkach podejrzenia bezdechu podczas snu należy się posługiwać jednym ze zweryfikowanych kwestionariuszy: skalą sennosci Epworth (*Epworth Sleepiness Scale*) lub kwestionariuszem berlińskim (*Berlin Questionnaire*). Referencyjnym narzędziem diagnostycznym służącym do oceny zaburzeń oddychania w czasie snu pozostaje polisomnografia. Miarą obecności i nasilenia tego zespołu jest wskaźnik bezdechów i splotów oddechu, czyli liczba incydentów bezdechu i splotów oddechu na godzinę. Wskaźnik bezdechów i splotów oddechu wynoszący 5–15 wskazuje na niewielki bezdech, wartość 15–30 wskazuje na umiarkowany bezdech, a wskaźnik przekraczający 30 wskazuje na ciężki bezdech. Nieleczony obturacyjny bezdech podczas snu może wywierać bezpośredni szkodliwy wpływ na czynność i budowę układu sercowo-naczyniowego za pośrednictwem kilku mechanizmów, w tym aktywacji układu współczulnego, stresu oksydacyjnego, zapalenia oraz dysfunkcji śródbłonna [738]. Zespół ten może się przyczyniać do podwyższonego ciśnienia tętniczego u znacznego odsetka pacjentów z nadciśnieniem [817, 818], a efekt presyjny może wynikać z upośledzenia odruchowej regulacji czynności układu sercowo-naczyniowego oraz dysfunkcji śródbłonna [819]. Redukcja masy ciała u osób otyłych łagodzi objawy zespołu, a poprawę można również uzyskać, stosując urządzenia wytwarzające dodatnie ciśnienie powietrza w drogach oddechowych.

9.7. Koarktacja aorty

Koarktacja aorty jest rzadką postacią nadciśnienia występującą u dzieci i młodych osób dorosłych. Rozpoznanie jest zwykle oczywiste na podstawie badania przedmiotowego. Szmer śródskurczowy, który z czasem może się stać szmerem ciągłym, jest sły-

szalny nad przednią ścianą klatki piersiowej, a także nad plecami. Tętno na tętnicach udowych jest niewyczuwalne lub opóźnione w stosunku do tętna na tętnicy promieniowej. Na górnych kończynach stwierdza się nadciśnienie, a jednocześnie ciśnienie tętnicze na kończynach dolnych jest niskie lub niemierzalne. Po operacji naprawczej lub stentowaniu, zwłaszcza u osób dorosłych, nadciśnienie może się utrzymywać ze względu na hemodynamiczne i naczyniowe następstwa koarktacji, a wielu pacjentów wymaga kontynuacji leczenia hipotensyjnego.

9.8. Nadciśnienie wywołane lekami

Do substancji i leków, które mogą powodować wzrost ciśnienia tętniczego, należą: lukrecja, doustne środki antykoncepcyjne, steroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, kokaina i amfetaminy, erythropoetyna, cyklosporyna oraz takrolimus. Podczas zbierania wywiadu należy zapytać pacjenta o przyjmowane przez niego leki, a stosowanie leków, które mogą powodować wzrost ciśnienia tętniczego, powinno być uważnie monitorowane.

10. Dalsza obserwacja (ramka 22)

W okresie ustalania dawek leków pacjenci powinni się zgłaszać na wizyty w krótkich odstępach czasu (np. co 2–4 tygodnie) w celu modyfikacji wybranego schematu leczenia (zwiększenie dawki leku, dołączenie innych leków, zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku) w zależności od uzyskanego ciśnienia tętniczego i występowania objawów ubocznych. W tym okresie samodzielne pomiary ciśnienia tętniczego w domu mogą ułatwić dobór optymalnych dawek oraz uzyskanie celów terapeutycznych. Kiedy cele leczenia zostaną osiągnięte, czyli zostanie uzyskane docelowe ciśnienie tętnicze oraz kontrola wszystkich czynników ryzyka poddających się modyfikacji, częstość wizyt może zostać znacznie zmniejszona. Pacjenci z grupy niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego i niewielkim wzrostem ciśnienia mogą być kontrolowani co 6 miesięcy, natomiast u pacjentów z większymi początkowymi wartościami ciśnienia lub z grupy wysokiego bądź bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wizyty powinny się odbywać częściej. Częste wizyty kontrolne są również konieczne u tych pacjentów, u których stosuje się tylko metody niefarmakologiczne, ponieważ (1) stopień przestrzegania przez pacjentów zaleceń dotyczących tych interwencji jest mały [500, 584]; (2) odpowiedź ciśnienia tętniczego jest zmienna [820]; a (3) takie leczenie wymaga wsparcia pacjenta, a w razie niepowodzenia podjęcia w odpowiednim czasie decyzji o podaniu leku.

Ramka 22. Dalsza obserwacja pacjentów

- Stopniowe zwiększenie intensywności leczenia w celu uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego wymaga częstych wizyt w celu niezwłocznych modyfikacji leczenia w zależności od zmian ciśnienia tętniczego i występowania objawów ubocznych.
- Po uzyskaniu docelowego ciśnienia częstość wizyt może zostać znacznie zmniejszona. Nie zaleca się jednak zbyt długich odstępów czasu między wizytami kontrolnymi, ponieważ utrudnia to utrzymanie dobrej relacji między pacjentem a lekarzem, która ma zasadnicze znaczenie dla przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów.
- U pacjentów z grupy niskiego ryzyka lub z nadciśnieniem stopnia 1. wizyty kontrolne mogą odbywać się co 6 miesięcy, a systematyczne domowe pomiary ciśnienia tętniczego mogą pozwolić na dalsze wydłużenie tego odstępu. U pacjentów z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka wizyty powinny być częstsze. Dotyczy to również pacjentów, u których stosuje się tylko metody niefarmakologiczne, ponieważ ich efekt hipotensyjny może być zmienny, a stopień przestrzegania zaleceń dotyczących tej interwencji jest niewielki.
- Celem wizyt kontrolnych powinno być utrzymanie kontroli wszystkich odwracalnych czynników ryzyka, a także okresowa kontrola występowania i nasilenia powikłań narządowych. Ponieważ wywołane przez leczenie zmiany masy lewej komory i grubości ścian tętnic szyjnych następują powoli, nie ma powodu, aby badania oceniające te parametry wykonywać częściej niż co rok.
- Leczenie nadciśnienia tętniczego powinno być kontynuowane przez całe życie, ponieważ u pacjentów, u których trafnie rozpoznano nadciśnienie, przerwanie leczenia prowadzi zwykle do ponownego wzrostu ciśnienia do nieprawidłowych wartości. U pacjentów z grupy niskiego ryzyka po długim okresie dobrej kontroli ciśnienia można podjąć ostrożną próbę zmniejszenia intensywności dotychczasowego leczenia, zwłaszcza jeżeli możliwe jest skuteczne postępowanie niefarmakologiczne.

Domowe pomiary ciśnienia tętniczego mogą pozwolić na wydłużenie czasu między wizytami, a dalsze uproszczenie schematu wizyt kontrolnych jest możliwe dzięki nowym technologiom, takim jak

teletransmisja domowych pomiarów ciśnienia do gabinetu lekarskiego, która, jak wykazano, umożliwia poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów [821]. Zasadniczo jednak nie zaleca się, aby wizyty kontrolne odbywały się w zbyt długich odstępach czasu, ponieważ ważnym czynnikiem wpływającym na leczenie jest dobra relacja między pacjentem a lekarzem, której utrzymanie umożliwia odpowiednio częste wizyty. Jeżeli nie udaje się uzyskać docelowego ciśnienia tętniczego w ciągu 6 miesięcy lub uprzednio uzyskana dobra kontrola ciśnienia pogarsza się, należy rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty hipertensjologa lub wyspecjalizowanego ośrodka hipertensjologicznego. Mimo iż wiadomo, że sprawa to znaczne trudności, wizyty kontrolne stwarzają możliwość okresowej oceny powikłań narządowych, ponieważ ich regresja lub brak progresji jest korzystnym wskaźnikiem prognostycznym (*patrz* część 4.5). Nie można określić jednoznacznego schematu czasowego, ale warto pamiętać o tym, że wywołanych przez leczenie zmian wydalenia białka z moczem można oczekiwać w ciągu kilku tygodni [473], natomiast zmiany przerostu lewej komory ujawniają się zwykle nie wcześniej niż po roku, a później można obserwować pewne dalsze zmiany [357]. Przerwanie leczenia u pacjentów z właściwie rozpoznanym nadciśnieniem prowadzi zazwyczaj, wcześniej lub później, do powrotu ciśnienia do zwiększonych wartości stwierdzanych przed leczeniem. Niemniej, po długim okresie dobrej kontroli ciśnienia, można niekiedy podjąć próbę ostrożnego stopniowego zmniejszenia dawek lub liczby stosowanych leków, zwłaszcza u pacjentów, którzy ściśle przestrzegają zaleceń dotyczących postępowania niefarmakologicznego. Jest to możliwe, ponieważ dobra kontrola ciśnienia może prowadzić do przynajmniej częściowego odwrócenia zmian anatomicznych w naczyniach (tj. przebudowy tętniczek), które są czynnikiem strukturalnym przyczyniającym się do utrzymania ciśnienia na podwyższonym poziomie [476]. Próby zmniejszania intensywności leczenia powinny być jednak ostrożne i należy w tym okresie nadal kontrolować ciśnienie, najlepiej z wykorzystaniem jego monitorowania w warunkach domowych.

11. Stosowanie zaleceń w praktyce

Wypełnianie luki między zaleceniami ekspertów a niedostateczną kontrolą ciśnienia tętniczego w warunkach zwykłej praktyki klinicznej

Pomimo przytłaczających dowodów, że nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych czynników

ryzyka sercowo-naczyniowego, a strategię obniżania ciśnienia powodują znaczne zmniejszenie tego ryzyka, badania przeprowadzone na różnych kontynentach, a także w kilku krajach europejskich [822] zgodnie dowodzą, że (1) wiele osób z nadciśnieniem nie jest świadomych podwyższonych wartości ciśnienia lub pomimo świadomości nadciśnienia nie jest leczonych z tego powodu [605, 823], a (2) docelowe ciśnienie tętnicze osiąga się rzadko niezależnie od tego, czy leczenie jest przepisywane i prowadzone przez specjalistów, czy lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej [824, 825]. Rzadka jest zwłaszcza właściwa kontrola ciśnienia skurczowego, a niższe wartości (< 130 mm Hg) zalecane u chorych na cukrzycę i pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka są osiągnięte tylko wyjątkowo [825]. Tłumaczy to, dlaczego nadciśnienie pozostaje jedną z głównych przyczyn zgonów oraz chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych nie tylko w krajach uprzemysłowionych, ale także w innych częściach świata. Wskazuje to również na silną potrzebę objęcia większej niż dotychczas części populacji działaniami mającymi na celu wykrycie nadciśnienia, a także zastosowania skutecznego leczenia u znacznie większej liczby pacjentów (ramka 23).

Celem obecnych zaleceń jest ułatwienie osiągnięcia tego celu. Samo opracowanie zaleceń nie wystarcza jednak do rozwiązania powyższego problemu. Konieczny jest ciągły proces wdrażania wytycznych, obejmujący edukację oraz kontrolę realizacji zaleceń. Powodzenie wdrażania wytycznych w celu pełnego wykorzystania ich potencjału wymaga wspólnych działań różnych profesji medycznych. Podejście do leczenia nadciśnienia może się różnić między poszczególnymi krajami europejskimi. W niektórych prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego, obejmująca wykrywanie i kontrolę nadciśnienia, jest prowadzona na szczeblu podstawowej opieki zdrowotnej przez lekarzy ogólnych, a także wyspecjalizowane pielęgniarki i inny personel medyczny. W innych krajach w proces ten mogą być bardziej zaangażowani specjaliści i lekarze szpitalni. Zalecenia opracowane przez międzynarodowy komitet ekspertów powinny więc zostać zmodyfikowane na poziomie krajowym w zależności od miejscowych uwarunkowań kulturowych, sytuacji społeczno-ekonomicznej oraz organizacji systemu opieki zdrowotnej.

Warunkiem realizacji zaleceń i poprawy wyników leczenia u pacjentów jest szeroka akceptacja obecnych wytycznych przez krajowe towarzystwa nadciśnienia tętniczego. Niniejsze wytyczne zostały w związku z tym przygotowane w ścisłej współ-

Ramka 23. Jak poprawić przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów?

Należy:

- Informować pacjenta o ryzyku związanym z nadciśnieniem oraz korzyściach wynikających ze skutecznego leczenia.
- Przekazywać pacjentowi zrozumiałe pisemne i ustne instrukcje na temat leczenia.
- Dostosować schemat leczenia do stylu życia oraz potrzeb pacjenta.
- Uprościć schemat leczenia, w miarę możliwości zmniejszając liczbę codziennie przyjmowanych tabletek.
- Przekazywać informacje na temat choroby i planu leczenia partnerowi lub rodzinie pacjenta.
- Wykorzystywać samodzielne pomiary ciśnienia tętniczego w domu oraz strategie behawioralne, takie jak systemy przypomnienia.
- Zwracać dużą uwagę na objawy niepożądane (nawet jeżeli są one mało nasilone) i być przygotowanym na konieczność zmiany dawek lub typów leków, jeżeli pojawi się taka potrzeba.
- Prowadzić dialog z pacjentem na temat przestrzegania zaleceń terapeutycznych oraz znać problemy pacjenta.
- Zapewnić odpowiedni system wsparcia i zadbaj o to, aby leczenie nie było dla pacjenta zbyt kosztowne.

pracy z Czwartą Połączoną Grupą Roboczą (*Fourth Joint Task Force*) europejskich i innych towarzystw naukowych ds. zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego [71]. Przedstawione w nich zalecenia są zgodne z zaleceniami zawartymi w wytycznych *Fourth Joint Task Force*, które także zostaną opublikowane w 2007 roku. Ważne jest również to, że zarówno ESH, jak i ESC są częścią platformy towarzystw zainteresowanych realizacją zasad prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w ramach Połączonego Komitetu Prewencji (*Joint Prevention Committee*). Innymi partnerami tworzącymi tę platformę są: *European Atherosclerosis Society*, *European Association for the Study of Diabetes*, *International Diabetes Federation-Europe*, *WONCA-Europe* (*European Society of General Practice/Family Medicine*), *European Heart Network* oraz *International Society of Behavioural Medicine*. To partnerstwo ma zasadnicze znaczenie, ponieważ lekarze ogólni chętniej akceptują i stosują zalecenia opracowane przy współpracy znanych im organizacji.

Skuteczne wdrażanie zaleceń wymaga znajomości trudności i przeszkód, które stają na drodze między zaleceniami a praktyką kliniczną. Pierwszą przeszkodą jest bariera wiedzy i akceptacji przez lekarzy. Na znajomość zaleceń niekorzystnie wpływa duża liczba wytycznych docierających do lekarzy, a także powtarzanie zaleceń przez zbyt wiele towarzystw naukowych, miejscowych organizacji oraz instytucji opieki zdrowotnej. Wątpliwości wywołują nawet małe różnice między zaleceniami, a ponadto utrzymuje się podejrzenie, że na niektóre zalecenia zbyt duży wpływ wywierają naukowe uwarunkowania ekspertów, a także czynniki zewnętrzne, takie jak przemysł farmaceutyczny lub prywatni bądź publiczni świadczeniodawcy usług medycznych. Co więcej, lekarze słusznie zdają sobie sprawę z tego, że ich zadaniem jest leczenie poszczególnych osób, które tak często różnią się od siebie, natomiast zalecenia z konieczności odnoszą się bardziej ogólnie do danego stanu. Na kwestię tę zwrócono szczególną uwagę podczas opracowywania zaleceń ESH/ESC z 2003 roku [3], a decyzja o nadaniu tym wytycznym maksymalnie informacyjnego, a minimalnie nakazowego charakteru była prawdopodobnie ważnym czynnikiem, który wpłynął na ich akceptację. Takiego samego wyboru dokonano, przygotowując obecne zalecenia.

Przeszkody we wdrażaniu zaleceń są związane nie tylko z klinicystami, ale także z pacjentami. Ważnymi problemami są przestrzeganie zaleceń dotyczących zmian stylu życia oraz długoterminowe przyjmowanie licznych przepisanych leków. Zmiany stylu życia zbyt często postrzegane są jako przedmiot kazań, a nie jako strategia, którą należy wdrażać, a ponadto uważa się je za tanią alternatywę drogiej farmakoterapii, natomiast w rzeczywistości często potrzebne jest — równie kosztowne jak leki — profesjonalne podejście pod nadzorem ekspertów w dziedzinie medycyny behawioralnej.

Oprócz lekarza i pacjenta przeszkodą może być też sam system opieki zdrowotnej. Świadczeniodawcy często błędnie postrzegają leczenie nadciśnienia jako wymagające tylko nielicznych, krótkotrwałych wizyt i odpowiednio do tego wynagradzają lekarzy. Zalecenia są często postrzegane jako instrument zmniejszania kosztów, co powoduje, że świadczenia są ograniczane tylko do stanów wysokiego ryzyka, definiowanych za pomocą arbitralnie przyjętych wartości progowych. W opracowywaniu wszechstronnego programu prewencji muszą więc uczestniczyć decydenci w zakresie polityki zdrowotnej, a także wszyscy ci, którzy są odpowiedzialni za organizację systemu opieki zdrowotnej.

Komitet doskonale zdaje sobie sprawę z tego, że samo opublikowanie zaleceń może nie zmienić sytuacji, ale wytyczne te mogą być pomocne jako część bardziej wszechstronnej strategii medycyny prewencyjnej opartej na faktach, w ramach której mogą służyć jako:

- wspólne stanowisko uzgodnione przez wszystkie strony zaangażowane w wykrywanie i leczenie nadciśnienia tętniczego;

- podstawa edukacji i szkolenia;

- wzór dla połączonych grup roboczych w poszczególnych krajach, które mogą przyjąć i/lub adaptować te zalecenia zgodnie z założeniami krajowej polityki zdrowotnej oraz dostępnymi środkami;

- punkt odniesienia oparty na dowodach z badań naukowych, umożliwiający identyfikację najważniejszych narzędzi terapeutycznych w celu kontroli nadciśnienia;

- dobra podstawa dla analiz z zakresu ekonomiki zdrowia.

Dodatek

Członkowie Grupy Roboczej

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

^aUniversity of Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Mediolan, Włochy; ^bDepartment of Public Health, University Hospital, Gandawa, Belgia; ^cUniversity of Glasgow, Glasgow, Wielka Brytania; ^dInstitute for Clinical Experimental Medicine, Praga, Republika Czeska; ^eCatholic University, Leuven, Belgia; ^fUniversity La Sapienza, Policlinico Umberto 1, Rzym, Włochy; ^gUniversity of Milano-Bicocca, San Gerardo Hospital, Mediolan, Włochy; ^hUniversity of Manchester, Manchester, Wielka Brytania; ⁱUllevaal University Hospital, Oslo, Norwegia; ^jPharmacology Department, Hospital Europeen Georges Pompidou, Paryż, Francja; ^kDepartment of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Polska; ^lHospital 12 de Octubre, Madryt, Hiszpania; ^mDepartment of Cardiology, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Polska; ⁿMedizinische Klinik, University Erlangen Nuernberg, Erlangen, Niemcy; ^oDept. of Pharmacology, University of Limburg in Maastricht, Maastricht, Holandia; ^pUniversity of Milan, Istituto Auxologico Italiano, Mediolan, Włochy.

Objaśnienia skrótów przy pozycjach piśmiennictwa

CL — kontrolowana próba kliniczna; GL — zalecenia/opinia ekspertów; MA — metaanaliza; OS — badanie obserwacyjne; RT — randomizowana próba kliniczna; RV — przegląd

Piśmiennictwo

1. Guidelines Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J. Hypertens.* 1993; 11: 905–918. GL
2. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 151–183. GL
3. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053. GL
4. Top 10 papers published. *The Scientist* 2005; 19: 26. OS
5. ESH/ESC Hypertension Practice Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1779–1786. GL
6. Simoons M.L., van der Putten N., Wood D., Boersma E., Bassand J.P. The Cardiology Information System: the need for data standards for integration of systems for patient care, registries and guidelines for clinical practice. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1148–1152. GL
7. MacMahon S., Peto R., Cutler J., Collins R., Sorlie P., Neaton J., Abbott R., Godwin J., Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774. MA
8. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: a cooperative study. *JAMA* 1977; 237: 255–261. GL
9. The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.* 1980; 140: 1280–1285. GL
10. Collins R., Peto R., MacMahon S., Herbert P., Fieback N.H., Eberlein K.A., Godwin J., Qizilbash N., Taylor J.O., Hennekens C.H. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–839. MA
11. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913. MA
12. European cardiovascular disease statistics, British Heart Foundation 2000; www.dphpc.ox.ac/UKbhfprg. RV
13. Kannel W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571–1576. OS
14. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S., Kannel W.B., Ho K.K. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557–1562. OS
15. Criqui M.H., Langer R.D., Fronek A., Feigelson H.S., Klauber M.R., McCann T.J., Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 381–386. OS

16. Klag M.J., Whelton P.K., Randall B.L., Neaton J.D., Brancati F.L., Ford C.E., Shulman N.B., Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 13–18. OS
17. 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. OS
18. Martiniuk A.L., Lee C.M., Lawes C.M., Ueshima H., Suh I., Lam T.H., Gu D., Feigin V., Jamrozik K., Ohkubo T., Woodward M., for the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration. Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region. *J. Hypertens.* 2007; 25: 73–79. OS
19. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Banegas J.R., Giampaoli S., Hense H.W., Joffres M., Kastarinen M., Poulter N., Primatesta P., Rodriguez-Artalejo F., Stegmayr B., Thamm M., Tuomilehto J., Vanuzzo D., Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363–2369. OS
20. Ezzati M., Lopez A.D., Rodgers A., Vander Hoorn S., Murray C.J., Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347–1360. RV
21. Franklin S.S. Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J. Hypertens.* 1999; 17 (supl. 5): S29–S36. RV
22. Benetos A., Zureik M., Morcet J., Thomas F., Bean K., Safar M., Ducimetiere P., Guize L. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 673–680. OS
23. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G., Thijs L., Den Hond E., Boissel J.P., Coope J., Ekblom T., Gueyffier F., Liu L., Kerlikowske K., Pocock S., Fagard R.H. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865–872. MA
24. Darne B., Girerd X., Safar M., Cambien F., Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13: 392–400. OS
25. Benetos A., Safar M., Rudnicki A., Smulyan H., Richard J.L., Ducimetiere P., Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410–1415. OS
26. Gasowski J., Fagard R.H., Staessen J.A., Grodzicki T., Pocock S., Boutitie F., Gueyffier F., Boissel J.P., INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J. Hypertens.* 2002; 20: 145–151. MA
27. Blacher J., Staessen J.A., Girerd X., Gasowski J., Thijs L., Liu L., Wang J.G., Fagard R.H., Safar M.E. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1085–1089. MA
28. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D., Pannier B., Vlachopoulos C., Wilkinson I., Struijker-Boudier H., on behalf of the European Network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2588–2605. GL
29. Pickering G. The nature of essential hypertension. *J & A. Churchill Ltd, London* 1961; 1–151. RV
30. Chobanian 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., 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. GL
31. Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S., Larson M.G., Kannel W.B., D'Agostino R.B., Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003–1010. OS
32. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P., Kannel W.B., Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1682–1686. OS
33. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P., Evans J.C., O'Donnell C.J., Kannel W.B., Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1291–1297. OS
34. Mancia G., Grassi G. European, American and British Guidelines: similarities and differences. W: Black H.R., Elliott W.J. (red.). *Hypertension. A companion to Braunwald's Heart diseases.* Saunders-Elsevier, Amsterdam 2007: 571–575. RV
35. Kannel W.B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13 (supl. 1): S3–S10. OS
36. Thomas F., Rudnichi A., Bacri A.M., Bean K., Guize L., Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001; 37: 1256–1261. OS
37. Wei M., Mitchell B.D., Haffner S.M., Stern M.P. Effects of cigarette smoking, diabetes, high cholesterol, and hypertension on all-cause mortality and cardiovascular disease mortality in Mexican Americans. The San Antonio Heart Study. *Am. J. Epidemiol.* 1996; 144: 1058–1065. OS
38. Assmann G., Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am. Heart J.* 1988; 116: 1713–1724. OS
39. Mancia G., Parati G., Borghi C., Ghironzi G., Andriani E., Marinelli L., Valentini M., Tessari F., Ambrosioni E. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. *J. Hypertens.* 2006; 24: 837–843. OS
40. Mancia G., Facchetti R., Bombelli M., Friz H.P., Grassi G., Giannattasio C., Sega R. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005; 45: 1072–1077. OS
41. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation* 2005; 112: 3384–3390. OS
42. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Prev. Med.* 1986; 15: 254–273. OS
43. Wood D., De Backer G., Faergeman O., Graham I., Mancia G., Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1407–1414. GL
44. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K., Brotons C., Cifkova R., Dallongeville J., Ebrahim S., Faergeman O., Graham I., Mancia G., Manger Cats V., Orth-Gomer K., Perk J., Pyorala K., Rodicio J.L., Sans S., Sansoy V., Sechtem U., Silber S., Thomsen T., Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1601–1610. GL
45. D'Agostino R.B.S., Grundy S., Sullivan L.M., Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286: 180–187. OS
46. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P., Sans S., Menotti A., De Backer G., De Bacquer D., Ducimetiere P., Jousilahti P., Keil U., Njolstad I., Oganov R.G., Thomsen T., Tunstall-Pedoe H., Tverdal A., Wedel H., Whincup P., Wilhelmsen L., Graham I.M. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 987–1003. OS
47. World Health Organization/International Society of Hypertension. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1983–1992. GL
48. Evans J.G., Rose G. Hypertension. *Br. Med. Bull.* 1971; 27: 37–42. RV
49. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285: 2486–2497. GL
50. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R., Hayes D.L., Manson J.E., Plutzky J., Popma J.J., Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114: 2850–2870. RV
51. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
52. Hallan S., Asberg A., Lindberg M., Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 84–93.
53. Olsen M.H., Wachtell K., Bella J.N., Palmieri V., Gerds E., Smith G., Nieminen M.S., Dahlof B., Ibsen H., Devereux R.B. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE substudy. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 453–459. OS
54. Willum-Hansen T., Staessen J.A., Torp-Pedersen C., Rasmussen S., Thijs L., Ibsen H., Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664–670. OS
55. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., Gautier I., Laloux B., Guize L., Ducimetiere P., Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236–1241. OS
56. Feringa H.H., Bax J.J., van Waning V.H., Boersma E., Elhendy A., Schouten O., Tangelder M.J., van Sambeek M.H., van den Meiracker A.H., Poldermans D. The long-term pro-

- gnostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 529–535. OS
57. Devereux R.B., Wachtell K., Gerds E., Boman K., Nieminen M.S., Papademetriou V., Rokkedal J., Harris K., Aurup P., Dahlof B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350–2356. OS
58. Ibsen H., Olsen M.H., Wachtell K., Borch-Johnsen K., Lindholm L.H., Mogensen C.E., Dahlof 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. OS
59. de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H., Keane W.F., Zhang Z., Shahinfar S., Snapinn S., Cooper M.E., Mitch W.E., Brenner B.M. Albuminuria, a Therapeutic Target for Cardiovascular Protection in Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921–927. OS
60. Olsen M.H., Wachtell K., Ibsen H., Lindholm L.H., Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Oikarinen L., Okin P.M., LIFE Study Investigators. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J. Hypertens.* 2006; 24: 775–781. OS
61. Verdecchia P., Angeli F., Borgioni C., Gattobigio R., de Simone G., Devereux R.B., Porcellati C. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 895–899. MA
62. Benetos A., Rudnichi A., Thomas F., Safar M., Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44–52. OS
63. Palatini P., Thijs L., Staessen J.A., Fagard R.H., Bulpitt C.J., Clement D.L., de Leeuw P.W., Jaaskivi M., Leonetti G., Nachev C., O'Brien E.T., Parati G., Rodicio J.L., Roman E., Sarti C., Tuomilehto J., Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2313–2321. OS
64. Kannel W.B., Kannel C., Paffenbarger R.S. Jr, Cupples L.A. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am. Heart J.* 1987; 113: 1489–1494. OS
65. Palatini P., Benetos A., Grassi G., Julius S., Kjeldsen S.E., Mancia G., Narkiewicz K., Parati G., Pessina A.C., Ruilope L.M., Zanchetti A. European Society of Hypertension Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J. Hypertens.* 2006; 24: 603–610. GL
66. Levy R.L., White P.D., Stroud W.D., Hillman C.C. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945; 129: 585–588. OS
67. King D.E., Everett C.J., Mainous A.G. 3rd, Liszka H.A. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 796–800. OS
68. Palatini P., Casiglia E., Pauletto P., Staessen J., Kaciroti N., Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension* 1997; 30: 1267–1273. OS
69. Mancia G., Bombelli M., Corrao G., Facchetti R., Madotto F., Giannattasio C., Trevano F.Q., Grassi G., Zanchetti A., Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40–47. OS
70. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952. OS
71. Fourth Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2007; w przygotowaniu. GL
72. Mancia G., Ferrari A., Gregorini L., Parati G., Pomidossi G., Bertinieri G., Grassi G., di Rienzo M., Pedotti A., Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ. Res.* 1983; 53: 96–104. OS
73. Sega R., Cesana G., Bombelli M., Grassi G., Stella M.L., Zanchetti A., Mancia G. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J. Hypertens.* 1998; 16: 1585–1592. OS
74. Modesti P.A., Morabito M., Bertolozzi I., Massetti L., Panci G., Lumachi C., Giglio A., Bilo G., Caldara G., Lonati L., Orlandini S., Maracchi G., Mancia G., Gensini G.F., Parati G. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006; 47: 155–161. OS
75. O'Brien E., Asmar R., Beilin L., Imai Y., Mallion J.M., Mancia G., Mengden T., Myers M., Padfield P., Palatini P., Parati G., Pickering T., Redon J., Staessen J., Stergiou G., Verdecchia P. European Society of Hypertension Recommendations for Conventional, Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement. *J. Hypertens.* 2003; 21: 821–848. GL
76. O'Brien E., Waeber B., Parati G., Staessen J., Myers M.G. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *Br. Med. J.* 2001; 322: 531–536. GL
77. Mancia G., Omboni S., Parati G., Clement D.L., Haley W.E., Rahman S.N., Hoogma R.P. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1755–1763. OS
78. Mancia G., Omboni S., Ravoglia A., Parati G., Zanchetti A. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. *Blood Press* 1995; 4: 148–156. OS
79. Mancia G., Parati G., Bilo G., Maronati A., Omboni S., Hennig M., Zanchetti A. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic ambulatory blood pressure. Data from the ELSA Study. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1087–1094. OS
80. Fagard R.H., Staessen J.A., Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1493–1502. OS
81. Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E., Benemio G., De Cesaris R., Fogari R., Pessina A., Porcellati C., Rappelli A., Salvetti A., Trimarco B. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95: 1464–1470. OS
82. Fagard R.H., Staessen J.A., Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; 29: 22–29. OS
83. Verdecchia P., Schillaci G., Guerrieri M., Gatteschi C., Benemio G., Boldrini F., Porcellati C. Circadian blood pres-

- sure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528–536. OS
84. Mancia G., Parati G., Hennig M., Flatau B., Omboni S., Glavina F., Costa B., Scherz R., Bond G., Zanchetti A. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J. Hypertens.* 2001; 19: 1981–1989. OS
85. Redon J., Baldo E., Lurbe E., Bertolin V., Lozano J.V., Miralles A., Pascual J.M. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int. Suppl.* 1996; 55: S81–S84. OS
86. Imai Y., Ohkubo T., Sakuma M., Tsuji I.L., Satoh H., Nagai K., Hisamichi S., Abe K. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, Northern Japan. *Blood Press Monit.* 1996; 1: 251–254. OS
87. Staessen J.A., Thijs L., Fagard R., O'Brien E.T., Clement D., de Leeuw P.W., Mancia G., Nachev C., Palatini P., Parati G., Tuomilehto J., Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282: 539–546. OS
88. Clement D.L., De Buyzere M.L., De Bacquer D.A., de Leeuw P.W., Duprez D.A., Fagard R.H., Gheeraert P.J., Missault L.H., Braun J.J., Six R.O., Van Der Niepen P., O'Brien E. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *New Engl. J. Med.* 2003; 348: 2407–2415. OS
89. Sega R., Facchetti R., Bombelli M., Cesana G., Corrao G., Grassi G., Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005; 111: 1777–1783. OS
90. Fagard R.H., Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1663–1666. OS
91. Dolan E., Stanton A., Thijs L., Hinedi K., Atkins N., McClory S., Den Hond E., McCormack P., Staessen J.A., O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension* 2005; 46: 156–161. OS
92. Fagard R.H., Van Den Broeke C., De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J. Hum. Hypertens.* 2005; 19: 801–807. OS
93. Hansen T.W., Jeppesen J., Rasmussen S., Ibsen H., Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality. A population-based study. *Hypertension* 2005; 45: 499–504. OS
94. Kikuya M., Ohkubo T., Asayama K., Metoki H., Obara T., Saito S., Hashimoto J., Totsune K., Hoshi H., Satoh H., Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension* 2005; 45: 240–245. OS
95. Pickering T.G., Shimbo D., Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. *New Engl. J. Med.* 2006; 354: 2368–2374. RV
96. Redon J., Campos C., Narciso M.L., Rodicio J.L., Pascual J.M., Ruilope L.M. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31: 712–718. OS
97. Coats A.J.S., Radaelli A., Clark S.J., Conway J., Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension. *J. Hypertension* 1992; 10: 385–391. OS
98. Mancia G., Ulian L., Parati G., Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J. Hypertens.* 1994; 12: 469–473. OS
99. Parati G., Pomidossi G., Casadei V., Mancia G. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985; 7: 597–601. OS
100. Mancia G., Omboni S., Parati G., Ravogli A., Villani A., Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 311–315. OS
101. Staessen J.A., Thijs L., Clement D., Davidson C., Fagard R., Lehtonen A., Mancia G., Palatini P., O'Brien E.T., Parati G., Webster J., Amery A. Ambulatory blood pressure decreases on long-term placebo treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *J. Hypertens.* 1994; 12: 1035–1039. OS
102. O'Brien E., Sheridan J., O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397. RV
103. Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J., Kikuya M., Ohmori K., Michimata M., Matsubara M., Hashimoto J., Hoshi H., Araki T., Tsuji I., Satoh H., Hisamichi S., Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 2183–2189. OS
104. Verdecchia P., Porcellati C., Schillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Battistelli M., Guerrieri M., Gatteschi C., Zampi I., Santucci A. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793–801. OS
105. Metoki H., Ohkubo T., Kikuya M., Asayama K., Obara T., Hashimoto J., Totsune K., Hoshi H., Satoh H., Imai Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline, The Ohasama Study. *Hypertension* 2006; 47: 149–154. OS
106. Hansen T.W., Jeppesen J., Rasmussen S., Ibsen H., Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 243–250. OS
107. Willich S.N., Goldberg R.J., Maclure M., Perriello L., Muller J.E. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 65–68. OS
108. Rocco M.B., Barry J., Campbell S., Nabel E., Cook E.F., Goldman L., Selwyn A.P. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987; 75: 395–400. OS
109. Muller J.E., Stone P.H., Turi Z.G., Rutherford J.D., Czeisler C.A., Parker C., Poole W.K., Passamani E., Roberts R., Robertson T. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 1315–1322. OS
110. Elliott W.J. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29: 992–996. MA
111. Millar-Craig M.W., Bishop C.N., Raftery E.B. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978; 1: 795–797. OS
112. Kario K., Pickering T.G., Umeda Y., Hoshida S., Hoshida Y., Morinari M., Murata M., Kuroda T., Schwartz J.E., Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107: 1401–1406. OS
113. Mancia G., Zanchetti A. Cardiovascular regulation during sleep. W: Orem J. (red.). *Handbook of Physiology during Sleep.* Academic Press, New York 1980: 1–55. RV

114. El-Tamimi H., Mansour M., Pepine C.J., Wargovich T.J., Chen H. Circadian variation in coronary tone in patients with stable angina. Protective role of the endothelium. *Circulation* 1995; 92: 3201–3205. OS
115. Otto M.E., Svatikova A., Barretto R.B., Santos S., Hoffmann M., Khandheria B., Somers V. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation* 2004; 109: 2507–2510. OS
116. Brown N.J., Agirbasli M.A., Williams G.H., Litchfield W.R., Vaughan D.E. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998; 32: 965–971. OS
117. Weber M.A. The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 27A–33A. RV
118. Undar L., Turkyay C., Korkmaz L. Circadian variation in circulating platelet aggregates. *Ann. Med.* 1989; 21: 429–433. OS
119. Frattola A., Parati G., Cuspidi C., Albini F., Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J. Hypertens.* 1993; 11: 1133–1137. OS
120. Sander D., Kukla C., Klingelhofer J., Winbeck K., Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; 102: 1536–1541. OS
121. Verdecchia P., Borgioni C., Ciucci A., Gattobigio R., Schillaci G., Sacchi N., Santucci A., Santucci C., Reboldi G., Porcellati C. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit.* 1996; 1: 3–11. OS
122. Mancia G., Bombelli M., Facchetti R., Madotto F., Corrao G., Quarti-Trevano F., Grassi G., Sega R. Long term prognostic value of blood pressure variability in the general population: result of the PAMELA study. *Hypertension* 2007; 49 (6): 1265–1270. OS
123. Staessen J., Fagard R.H., Lijnen P.J., Van Hoof R., Amerly A.K. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 723–727. MA
124. Mancia G., Sega R., Bravi C., De Vito G., Valagussa F., Cesana G., Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J. Hypertens.* 1995; 13: 1377–1390. OS
125. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I., Nagai K., Ito S., Satoh H., Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension* 1998; 32: 255–259. OS
126. Sakuma M., Imai Y., Nagai K., Watanabe N., Sakuma H., Minami N., Satoh H., Abe K. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 798–803. OS
127. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I., Nagai K., Kato J., Kikuchi N., Nishiyama A., Aihara A., Sekino M., Kikuya M., Ito S., Satoh H., Hisamichi S. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J. Hypertens.* 1998; 16: 971–975. OS
128. Zarnke K.B., Feagan B.G., Mahon J.L., Feldman R.D. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 58–67. OS
129. Pickering T., James G.D., Boddie C., Hrashfield G.A., Blank S., Laragh J.H. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259: 225–228. OS
130. Parati G., Ulian L., Santucci C., Omboni S., Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998; 31: 1185–1189. OS
131. Mancia G., Bertinieri G., Grassi G., Parati G., Pomidossi G., Ferrari A., Gregorini L., Zanchetti A. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; 2: 695–698. OS
132. Mancia G., Parati G., Pomidossi G., Grassi G., Casadei R., Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987; 9: 209–215. OS
133. Mancia G., Facchetti R., Bombelli M., Grassi G., Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846–853. OS
134. Ohkubo T., Kikuya M., Metoki H., Asayama K., Obara T., Hashimoto J., Totsune K., Hoshi H., Satoh H., Imai Y. Prognosis of masked hypertension and white-coat hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 508–515. OS
135. Khattar R.S., Senior R., Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension. A 10-year follow-up study. *Circulation* 1998; 98: 1892–1897. OS
136. Fagard R.H., Staessen J.A., Thijs L., Gasowski J., Bulpitt C.J., Clement D., de Leeuw P.W., Dobovisek J., Jaaskivi M., Leonetti G., O'Brien E., Palatini P., Parati G., Rodicio J.L., Vanhanen H., Webster J. Response to antihypertensive treatment in older patients with sustained or nonsustained systolic hypertension. *Circulation* 2000; 102: 1139–1144. OS
137. Bobrie G., Chatellier G., Genes N., Clerson P., Vaur L., Vaisse B., Menard J., Mallion J.M. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291: 1342–1349. OS
138. Verdecchia P., Reboldi G.P., Angeli F., Schillaci G., Schwartz J.E., Pickering T.G., Imai Y., Ohkubo T., Kario K. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 203–208. OS
139. Sega R., Trocino G., Lanzarotti A., Carugo S., Cesana G., Schiavina R., Valagussa F., Bombelli M., Giannattasio C., Zanchetti A., Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. *Circulation* 2001; 104: 1385–1392. OS
140. Wing L.M.H., Brown M.A., Beilin L.J., Ryan P., Reid C. Reverse white-coat hypertension in older hypertensives. *J. Hypertens.* 2002; 20: 639–644. OS
141. Björklund K., Lind L., Zethelius B., Andren B., Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003; 107: 1297–1302. OS
142. Lurbe E., Torro I., Alvarez V., Nawrot T., Paya R., Redon J., Staessen J.A. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005; 45: 493–498. OS
143. Mancia G., Parati G. Reactivity to physical and behavioral stress and blood pressure variability in hypertension. W: Julius S., Bassett D.R. (red.). *Handbook of Hypertension*. Vol. 9. Behavioral Factors in Hypertension. Elsevier Sci. Publ. 1987: 104–122. RV
144. Pescatello L.S., Franklin B.A., Fagard R., Farquhar W.B., Kelley G.A., Ray C.A. American College of Sports Medicine Position Stand: Exercise and Hypertension. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2004; 36: 533–553. GL

145. Singh J.P., Larson M.G., Manolio T.A., O'Donnell C.J., Lauer M., Evans J.C., Levy D. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 1831–1836. OS
146. Carroll D., Smith G.D., Shipley M.J., Steptoe A., Brunner E.J., Marmot M.G. Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10-year follow-up of men in the Whitehall II study. *Psychosom. Med.* 2001; 63: 737–743. OS
147. Manolio T.A., Burke G.L., Savage P.J., Sidney S., Gardin J.M., Oberman A. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am. J. Hypertens.* 1994; 7: 234–241. CT
148. Fagard R., Staessen J., Amery A. Exercise blood pressure and target organ damage in essential hypertension. *J. Hum. Hypertension* 1991; 5: 69–75. OS
149. Filipovsky J., Ducimetiere P., Safar M. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension* 1992; 20: 337–339. OS
150. Lauer M.S., Levy D., Anderson K.M., Plehn J.F. Is there a relationship between exercise systolic blood pressure response and left ventricular mass? *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 203–210. OS
151. Smith D.H.G., Neutel J.M., Graettinger W.F., Myers J., Froelicher V.F., Weber M.A. Impact of left ventricular hypertrophy on blood pressure responses to exercise. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69: 225–228. OS
152. Fagard R., Staessen J., Thijs L., Amery A. Relation of left ventricular mass and filling to exercise blood pressure and rest blood pressure. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 53–57. OS
153. Markovitz J.H., Raczynski J.M., Lewis C.E., Flack J., Chesney M., Chettur V., Hardin J.M., Johnson E. Lack of independent relationships between left ventricular mass and cardiovascular reactivity to physical and psychological stress in the CARDIA study. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 915–923. OS
154. Fagard R.H., Pardaens K., Staessen J.A., Thijs L. Should exercise blood pressure be measured in clinical practice? *J. Hypertens.* 1998; 16: 1215–1217. RV
155. Kokkinos P., Pittaras A., Narayan P., Faselis C., Singh S., Manolis A. Exercise capacity and blood pressure associations with left ventricular mass in prehypertensive individuals. *Hypertension* 2007; 49: 55–61. OS
156. Al'Absi M., Devereux R.B., Lewis C.E., Kitzman D.W., Rao D.C., Hopkins P., Markovitz J., Arnett D.K. Blood pressure responses to acute stress and left ventricular mass. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 536–540. OS
157. Rostrop M., Smith G., Björnstad H., Westheim A., Stokland O., Eide I. Left ventricular mass and cardiovascular reactivity in young men. *Hypertension* 1994; 23 (supl. I): I168–I171. OS
158. Al'Absi M., Devereux R.B., Rao D.C., Kitzman D., Oberman A., Hopkins P., Arnett D.K. Blood pressure stress reactivity and left ventricular mass in a random community sample of African-American and Caucasian men and women. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 240–244. OS
159. Fagard R.H., Pardaens K., Staessen J.A., Thijs L. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension* 1996; 28: 31–36. OS
160. Kjeldsen S.E., Mundal R., Sandvik L., Erikssen G., Thaulow E., Erikssen J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1343–1348. OS
161. Palatini P. Exaggerated blood pressure response to exercise: pathophysiologic mechanisms and clinical relevance. *J. Sports. Med. Phys. Fitness* 1998; 38: 1–9. OS
162. O'Rourke M.F. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification. W: Safar M.E., O'Rourke M.F. (red.). *Arterial stiffness in hypertension. Handbook of Hypertension.* Elsevier 2006; 23: 3–19. RV
163. Morgan T., Lauri J., Bertram D., Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 118–123.
164. Chen C.H., Nevo E., Fetis B., Pak P.H., Yin F.C., Maughan W.L., Kass D.A. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95: 1827–1836.
165. Hope S.A., Tay D.B., Meredith I.T., Cameron J.D. Use of arterial transfer functions for the derivation of aortic waveform characteristics. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1299–1305.
166. 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. RT
167. Dhakam Z., McEniery C.M., Yasmin, Cockcroft J.R., Brown M.J., Wilkinson I.B. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 214–219. RT
168. Ryden L., Standl E., Bartnik M., Van den Berghe G., Beteridge J., de Boer M.J., Cosentino F., Jonsson B., Laakso M., Malmberg K., Priori S., Ostergren J., Tuomilehto J., Thrainsdottir I. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2007; 28: 88–136. GL
169. Ridker P.M. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813–1818. OS
170. Wang T.J., Gona P., Larson M.G., Toftler 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. OS
171. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–397. OS
172. Sattar N., Gaw A., Scherbakova O., Ford I., O'Reilly D.S., Haffner S.M., Isles C., Macfarlane P.W., Packard C.J., Cobbe S.M., Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West Of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414–419. OS
173. Olsen M.H., Wachtell K., Tuxen C., Fossum E., Bang L.E., Hall C., Ibsen H., Rokkedal J., Devereux R.B., Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1597–1604. OS
174. Luft F.C. Molecular genetics of human hypertension. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1871–1878. RV

175. Melander O. Genetic factors in hypertension — what is known and what does it mean? *Blood Press* 2001; 10: 254–270. RV
176. Cadman P.E., O'Connor D.T. Pharmacogenomics of hypertension. *Current Opin. Nephrol. Hypertens.* 2003; 12: 61–70. RV
177. Lifton R.P., Gharavi A.G., Geller D.S. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104: 545–556. RV
178. 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. OS
179. 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. RT
180. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C., Coresh J., Culleton B., Hamm L.L., McCullough P.A., Kasiske B.L., Kelepouris E., Klag M.J., Parfrey P., Pfeffer M., Raij L., Spinosa D.J., Wilson P.W. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154–2169. GL
181. Gerstein H.C., Mann J.F., Yi Q., Zinman B., Dinneen S.F., Hoogwerf B., Halle J.P., Young J., Rashkow A., Joyce C., Nawaz S., Yusuf S., HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–426. OS
182. Wachtell K., Ibsen H., Olsen M.H., Borch-Johnsen K., Lindholm L.H., Mogensen C.E., Dahlöf B., Devereux R.B., Beevers G., de Faire U., Fyhrquist F., Julius S., Kjeldsen S.E., Kristianson K., Lederballe-Pedersen O., Nieminen M.S., Okin P.M., Omvik P., Oparil S., Wedel H., Snapinn S.M., Aurup P. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 901–906. OS
183. Jager A., Kostense P.J., Ruhe H.G., Heine R.J., Nijpels G., Dekker J.M., Bouter L.M., Stehouwer C.D. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 617–624. OS
184. Bigazzi R., Bianchi S., Baldari D., Campese V.M. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1325–1333. OS
185. 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. OS
186. National Kidney Foundation. Executive summary. *Am. J. Kid. Dis.* 2004; 43 (supl. 1): S16–S33. RV
187. Levy D., Salomon M., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Kannel W.B. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786–1793. OS
188. Levy D., Garrison 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. OS
189. 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. OS
190. Salonen J.T., Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 (supl. II): II56–II65. OS
191. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J., Hofman A., Grobbee D.E. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432–1437. OS
192. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L., Selzer R.H., Liu C.R., Liu C.H., Azen S.P. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 262–269. OS
193. 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. OS
194. Cuspidi C., Ambrosioni E., Mancia G., Pessina A.C., Trimarco B., Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1307–1314. OS
195. Okin 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. OS
196. Fagard R.H., Staessen J.A., Thijs L., Celis H., Birkenhager W.H., Bulpitt C.J., de Leeuw P.W., Leonetti G., Sarti C., Tuomilehto J., Webster J., Yodfat Y., Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 459–464. OS
197. La Rovere M.T., Pinna G.D., Maestri R., Mortara A., Capomolla S., Febo O., Ferrari R., Franchini M., Gnemmi M., Opasich C., Riccardi P.G., Traversi E., Cobelli F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107: 565–570. OS
198. Bigger J.T. Jr, Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Kleiger R.E., Rottman J.N. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164–171. OS
199. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T. Jr, Moss A.J., for the Multicentre Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 256–262. OS
200. Reichek N., Devereux R.B. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63: 1391–1398. OS
201. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M., Gottlieb G.J., Campo E., Sachs I., Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 450–458. OS
202. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A., Picard M.H., Roman M.J., Seward J.,

- Shanewise J., Solomon S., Spencer K.T., St John Sutton M., Stewart W. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography. European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur. J. Echocardiogr.* 2006; 7: 79–108. GL
203. Jennings G., Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. W: Hansson L., Birkenhager W.H. (red.). *Handbook of Hypertension*. Elsevier Science, Amsterdam 1997; 18: 184–223. RV
204. Muiesan M.L., Salvetti M., Monteduro C., Bonzi B., Pardini A., Viola S., Poisa P., Rizzoni D., Castellano M., Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43: 731–738. OS
205. De Simone G., Devereux R.B., Koren M.J., Mensah G.A., Casale P.N., Laragh J.H. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996; 93: 259–265. OS
206. Aurigemma G.P., Gottdiener J.S., Shemanski L., Gardin J., Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1042–1048. OS
207. Swedberg K., Cleland J., Dargie H., Drexler H., Follath F., Komajda M., Tavazzi L., Smiseth O.A., Gavazzi A., Haverich A., Hoes A., Jaarsma T., Korewicki J., Levy S., Linde C., Lopez-Sendon J.L., Nieminen M.S., Pierard L., Remme W.J., Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1115–1140. GL
208. Ogunyankin K.O., Burggraf G.W., Abiose A.K., Malik P.G. Validity of revised Doppler echocardiographic algorithms and composite clinical and angiographic data in diagnosis of diastolic dysfunction. *Echocardiography* 2006; 23: 817–828. OS
209. Bursi F., Weston S.A., Redfield M.M., Jacobsen S.J., Pakhomov S., Nkomo V.T., Meverden R.A., Roger V.L. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006; 296: 2209–2216. OS
210. Zanchetti A., Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Chiariello N., Leonetti G., Mancia G., Pessina A.C., Rizzoni P., Salvetti A., Trimarco B., Volpe M. Left ventricular diastolic dysfunction in a cohort of hypertensive patients attending hospital outpatient clinics in Italy, the APROS-DIADYS project. *J. Hypertension* 2006; 24 (supl. 6): 41 (abstract). OS
211. Tsang T.S., Barnes M.E., Gersh B.J., Bailey K.R., Seward J.B. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients ≥ 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 54–58. OS
212. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C. Jr, Mahoney D.W., Bailey K.R., Rodeheffer R.J. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194–202. OS
213. Bella J.N., Palmieri V., Roman M.J., Liu J.E., Welty T.K., Lee E.T., Fabsitz R.R., Howard B.V., Devereux R.B. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults. The Strong Heart Study. *Circulation* 2002; 105: 1928–1933. OS
214. Laukkanen J.A., Kurl S., Eranen J., Huttunen M., Salonen J.T. Left atrium size and the risk of cardiovascular death in middle-aged men. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1788–1793. OS
215. Verdecchia P., Reboldi G., Gattobigio R., Bentivoglio M., Borgioni C., Angeli F., Carluccio E., Sardone M.G., Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41: 218–223. OS
216. Kizer J.R., Bella J.N., Palmieri V., Liu J.E., Best L.G., Lee E.T., Roman M.J., Devereux R.B. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am. Heart J.* 2006; 151: 412–418. OS
217. Ciulla M., Paliotti R., Hess D.B., Tjahja E., Campbell S.E., Magrini F., Weber K.T. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1997; 10: 657–664. OS
218. Hoyt R.M., Skorton D.J., Collins S.M., Melton H.E. Ultrasonic backscatter and collagen in normal ventricular myocardium. *Circulation* 1984; 69: 775–782. OS
219. Ciulla M.M., Paliotti R., Esposito A., Diez J., Lopez B., Dahlof B., Nicholls M.G., Smith R.D., Gilles L., Magrini F., Zanchetti A. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004; 110: 552–557. RT
220. Zanchetti A., Bond 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. RT
221. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M., Tang R., Hollweck R., Mancia G., Eckes L., Micheli D., ELSA Investigators. Absolute and relative changes in carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaques during long-term antihypertensive treatment: further results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J. Hypertens.* 2004; 22: 1201–1212. RT
222. Zanchetti A., Agabiti-Rosei E., Dal Palu C., Leonetti G., Magnani B., Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1667–1676. RT
223. Hiatt W.R. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1608–1621. RV
224. Vogt M.T., Cauley J.A., Newman A.B., Kuller L.H., Hulley S.B. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993; 270: 465–469. OS
225. McKenna M., Wolfson S., Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991; 87: 119–128. OS
226. Vogt M.T., McKenna M., Anderson S.J., Wolfson S.K., Kuller L.H. The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1993; 41: 523–530. OS
227. Burek K.A., Sutton-Tyrrell K., Brooks M.M., Naydeck B., Keller N., Sellers M.A., Roubin G., Jandova R., Rihal C.S. Pro-

- gnostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 716–721. OS
228. Safar M.E., Levy B.I., Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864–2869. RV
229. Laurent S., Katsahian S., Fassot C., Tropeano A.I., Laloux B., Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203–1206. OS
230. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R., Gautier I., Benetos A., Lacolley P., Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10–15. OS
231. Park J.B., Schiffrin E.L. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J. Hypertension* 2001; 19: 921–930. OS
232. Korsgaard N., Aalkjaer C., Heagerty A.M., Izzard A.S., Mulvany M.J. Histology of subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension. *Hypertension* 1993; 22: 523–526.
233. Rizzoni D., Porteri E., Guelfi D., Muiesan M.L., Valentini U., Cimino A., Girelli A., Rodella L., Bianchi R., Sleiman I., Agabiti-Rosei E. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001; 103: 1238–1244.
234. Schofield I., Malik R., Izzard A., Austin C., Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 2002; 106: 3037–3043. OS
235. Rizzoni D., Porteri E., Boari G.E., De Ciuceis C., Sleiman I., Muiesan M.L., Castellano M., Miclini M., Agabiti-Rosei E. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2230–2235.
236. Greenland P., Gaziano J.M. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 465–473. RV
237. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K., Meinertz T., Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673–2678. OS
238. Halcox J.P., Schenke W.H., Zalos G., Mincemoyer R., Prasad A., Waclawiw M.A., Nour K.R., Quyyumi A.A. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 653–665. OS
239. Taddei S., Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1671–1674. RV
240. Werner N., Kosiol S., Schiegl T., Ahlers P., Walenta K., Link A., Bohm M., Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 999–1007. OS
241. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function — measured and estimated glomerular filtration rate. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2473–2483.
242. Moe S., Druce T., Cunningham J., Goodman W., Martin K., Olgaard K., Ott S., Sprague S., Lameire N., Eknoyan G., Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005; 67: 2089–2100. GL
243. Shlipak M.G., Katz R., Sarnak M.J., Fried L.F., Newman A.B., Stehman-Breen C., Seliger S.L., Kestenbaum B., Psaty B., Tracy R.P., Siscovick D.S. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med.* 2006; 145: 237–246. OS
244. Culeton 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. OS
245. Parving H.H. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1682–1683. RV
246. Ruilope L.M., Rodicio J.L. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1993; 2: 962–967. RV
247. Redon J., Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J. Hypertens.* 2002; 20: 353–355. RV
248. 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. OS
249. Zanchetti A., Hansson L., Dahlöf B., Elmfeldt D., Kjeldsen S., Kolloch R., Larochelle P., McInnes G.T., Mallion J.M., Ruilope L., Wedel H. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1149–1159. OS
250. 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. RT
251. De Leeuw P.W., Thijs L., Birkenhager W.H., Voyaki S.M., Efstratopoulos A.D., Fagard R.H., Leonetti G., Nachev C., Petrie J.C., Rodicio J.L., Rosenfeld J.J., Sarti C., Staessen J.A. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2213–2222. OS
252. Segura J., Ruilope L.M., Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1635–1639. RV
253. Rahman M., Pressel S., Davis B.R., Nwachuku C., Wright J.T. Jr, Whelton P.K., Barzilay J., Batuman V., Eckfeldt J.H., Farber M.A., Franklin S., Henriquez M., Kopyt N., Louis G.T., Saklayen M., Stanford C., Walworth C., Ward H., Wiegmann T., ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 172–180. OS
254. Keith N.H., Wagener H.P., Barker M.W. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am. J. Med. Sci.* 1939; 197: 332–343. OS
255. Cuspidi C., Macca G., Salerno M., Michev L., Fusi V., Severgnini B., Corti C., Meani S., Magrini F., Zanchetti A. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital. Heart J.* 2001; 2: 702–706. OS
256. Dimmitt S.B., West J.N., Eames S.M., Gibson J.M., Gosling P., Littler W.A. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989; 1: 1103–1106. OS

257. Fuchs F.D., Maestri M.K., Bredemeier M., Cardozo S.E., Moreira F.C., Wainstein M.V., Moreira W.D., Moreira L.B. Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. *J. Hum. Hypertens.* 1995; 9: 547–551. OS
258. Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R., Duncan B.B., Couper D.J., Tielsch J.M., Klein B.E., Hubbard L.D. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002; 287: 1153–1159. OS
259. Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R., Couper D.J., Klein B.E., Liao D.P., Hubbard L.D., Mosley T.H., ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001; 358: 1134–1140. OS
260. Martinez-Perez M.E., Hughes A.D., Stanton A.V., Thom S.A., Chapman N., Bharath A.A., Parker K.H. Retinal vascular tree morphology: a semi-automatic quantification. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2002; 49: 912–917.
261. Hughes A.D., Martinez-Perez E., Jabbar A.S., Hassan A., Witt N.W., Mistry P.D., Chapman N., Stanton A.V., Bevers G., Pedrinelli R., Parker K.H., Thom S.A. Quantification of topological changes in retinal vascular architecture in essential and malignant hypertension. *J. Hypertens.* 2006; 24: 889–894.
262. Antonios T.F., Singer D.R., Markandu N.D., Mortimer P.S., MacGregor G.A. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* 1999; 34: 655–658. OS
263. Noon J.P., Walker B.R., Webb D.J., Shore A.C., Holton D.W., Edwards H.V., Watt G.C. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 1873–1879. OS
264. Price T.R., Manolio T.A., Kronmal R.A., Kittner S.J., Yue N.C., Robbins J., Anton-Culver H., O'Leary D.H. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1997; 28: 1158–1164. OS
265. Liao D., Cooper L., Cai J., Toole J.F., Bryan N.R., Hutchinson R.G., Tyroler H.A. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC Study. *Stroke* 1996; 27: 2262–2270. OS
266. Vermeer S.E., Koudstaal P.J., Oudkerk M., Hofman A., Breteler M.M. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002; 33: 21–25. OS
267. Longstreth W.T. Jr, Manolio T.A., Arnold A., Burke G.L., Bryan N., Jungreis C.A., Enright P.L., O'Leary D., Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27: 1274–1282. OS
268. Prins N.D., van Dijk E.J., den Heijer T., Vermeer S.E., Koudstaal P.J., Oudkerk M., Hofman A., Breteler M.M. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 1531–1534. OS
269. Vermeer S.E., Hollander M., van Dijk E.J., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M., Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2000; 34: 1126–1129. OS
270. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S., Palmertz B., Andreasson L.A., Nilsson L., Persson G., Oden A., Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141–1145. OS
271. Kilander L., Nyman H., Boberg M., Hansson L., Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31: 780–786. OS
272. Launer L.J., Masaki K., Petrovitch H., Foley D., Havlik R.J. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274: 1846–1851. OS
273. Mancia G. Role of outcome trials in providing information on antihypertensive treatment: importance and limitations. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 1–7. RV
274. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J. Hypertens.* 2005; 23: 1113–1120. RV
275. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A., Thijs L., Babarskienne M.R., Babeau S., Bossini A., Fagard R., Gil-Extremera B., Laks T., Kopalava Z., Sarti C., Tuomilehto J., Vanhanen H., Webster J., Yodfat Y., Birkenhager W.H., Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2046–2052. CT
276. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A., Thijs L., Babarskienne M.R., Babeau S., Bossini A., Fagard R., Gil-Extremera B., Laks T., Kopalava Z., Sarti C., Tuomilehto J., Vanhanen H., Webster J., Yodfat Y., Birkenhager W.H., Systolic Hypertension in Europe Investigators. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J. Hypertens.* 2004; 22: 847–857. CT
277. Mann J.F., Gerstein H.C., Pogue J., Bosch J., Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 629–636. CT
278. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; 202: 1026–1034. RT
279. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Medical Research Council BMJ* 1985; 291: 97–104. RT
280. SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–3264. RT
281. Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L., Schersten 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. RT
282. Amery A., Birkenhager W., Brixko P., Bulpitt C., Clement D., Deruyttere M., De Schaepdryver A., Dollery C., Fagard R., Forette F. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1: 1349–1354. RT
283. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041. RT
284. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., Celis H., Arabidze G.G., Birkenhager 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 Investiga-

- tors. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–764. RT
285. Gong L., Zhang W., Zhu Y., Zhu J., Kong D., Page V., Ghadirian P., LeLorier J., Hamet P. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J. Hypertens.* 1996; 16: 1237–1245. CT
286. Liu L., Wang J.L., Gong L., Liu G., Staessen J.A., for the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1823–1829. CT
287. Coope J., Warrender T.S. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br. Med. J.* 1986; 293: 1145–1151. RT
288. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br. Med. J.* 1992; 304: 405–412. RT
289. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Chin. Med. J.* 1995; 108: 710–717. RT
290. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am. J. Med.* 1980; 69: 725–732. RT
291. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980; 1: 1261–1267. RT
292. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–1535. MA
293. Staessen J.A., Wang J.G., Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1055–1076. MA
294. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G., Thijs L., Den Hond E., Boissel J.P., Coope J., Ekblom T., Gueyffier F., Liu L., Kerlikowske K., Pocock S., Fagard R.H. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865–872. MA
295. Gueyffier F., Boutitie F., Boissel J.P., Pocock S., Coope J., Cutler J., Ekblom T., Fagard R., Friedman L., Perry M., Prieas R., Schron E. The effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data randomised controlled trials. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 761–767. MA
296. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1410–1419. MA
297. Bradley H.A., Wiysonge C.S., Volmink J.A., Mayosi B.M., Opie L.H. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.* 2006; 24: 2131–2141. MA
298. Neal B., MacMahon S., Chapman N.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.* *Lancet.* 2000; 356: 1955–1964.
299. Brewster L.M., van Montfrans G.A., Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann. Intern. Med.* 2004; 141: 614–627. MA
300. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153. RT
301. Liu L., Zhang Y., Liu G., Li W., Zhang X., Zanchetti A., FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2157–2172. RT
302. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788. RT
303. Poole-Wilson 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. RT
304. 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. CT
305. 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. RT
306. The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2058–2068. RT
307. Lithell H., Hansson L., Skoog I., Elmfeldt D., Hofman A., Olofsson B., Trenkwalder P., Zanchetti A., SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J. Hypertens* 2003; 21: 875–886. RT
308. Brenner 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. RT
309. 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. RT
310. Pourdjabbar A., Lapointe N., Rouleau J.-L. Angiotensin receptor blockers: Powerful evidence with cardiovascular outcomes? *Can. J. Cardiol.* 2002; 18 (supl. A): 7A–14A. MA
311. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., Dahlof B., Elmfeldt D., Julius S., Menard J., Rahn K.H., Wedel H., Westerstam S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-

dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762. RT

312. Hypertension Detection and Follow-up Program. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N. Engl. J. Med* 1982; 307: 976–980. RT

313. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L., Lanke J., Hedner T., Niklason A., Luomanmaki K., Dahlof B., de Faire U., Morlin C., Karlberg B.E., Wester P.O., Bjorck J.E. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–616. RT

314. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T., Dahlof B., Lanke J., Schersten B., Wester P.O., Hedner T., de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–1756. RT

315. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P., Kjeldsen S.E., Lindholm L.H., Syvertsen J.O., Lanke J., de Faire U., Dahlof B., Karlberg B.E. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–365. RT

316. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713–720. RT

317. Agodoa L.Y., Appel L., Bakris G.L., Beck G., Bourgoignie J., Briggs J.P., Charleston J., Cheek D., Cleveland W., Douglas J.G., Douglas M., Dowie D., Faulkner M., Gabriel A., Gassman J., Greene T., Hall Y., Hebert L., Hiremath L., Jamerson K., Johnson C.J., Koppole J., Kusek J., Lash J., Lea J., Lewis J.B., Lipkowitz M., Massry S., Middleton J., Miller E.R. 3rd, Norris K., O'Connor D., Ojo A., Phillips R.A., Pogue V., Rahman M., Randall O.S., Rostand S., Schulman G., Smith W., Thornley-Brown D., Tisher C.C., Toto R.D., Wright J.T. Jr, Xu S., African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of Ramipril vs Amlodipine on Renal Outcomes in Hypertensive Nephrosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001; 285: 2719–2728. RT

318. Wright J.T. Jr, Bakris G., Greene T., Agodoa L.Y., Appel L.J., Charleston J., Cheek D., Douglas-Baltimore J.G., Gassman J., Glassock R., Hebert L., Jamerson K., Lewis J., Phillips R.A., Toto R.D., Middleton J.P., Rostand S.G., African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial. *JAMA* 2002; 288: 2421–2431. RT

319. 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 stroke. *Kidney Int.* 2002; 61: 1086–1097. RT

320. Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R., Biggerstaff S.L., Gifford N., Schrier R.W. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin independent diabetes and hypertension. *N. Engl. J. Med* 1998; 338: 645–652. RT

321. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A., de Leeuw P.W., Mancia G., Rosenthal T., Ruilope L.M. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with

a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–372. RT

322. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997. RT

323. Black H.R., Elliott W.J., Grandits G., Grambsch P., Lucente T., White W.B., Neaton J.D., Grimm R.H. Jr, Hansson L., Lacourciere Y., Muller J., Sleight P., Weber M.A., Williams G., Wittes J., Zanchetti A., Anders R.J., CONVINCe Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073–2082. RT

324. Malacco E., Mancia G., Rappelli A., Menotti A., Zuccaro M.S., Coppini A., SHELL Investigators. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press* 2003; 12: 160–167. RT

325. NICS Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. *Hypertension* 1999; 34: 1129–1133. RT

326. Yui Y., Sumiyoshi T., Kodama K., Hirayama A., Nonogi H., Kanmatsuse K., Origasa H., Iimura O., Ishii M., Saruta T., Arakawa K., Hosoda S., Kawai C., Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B. Study Group. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIBC-B) randomized trial. *Hypertens. Res.* 2004; 27: 181–191. RT

327. Wing L.M., Reid C.M., Ryan P., Beilin L.J., Brown M.A., Jennings G.L., Johnston C.I., McNeil J.J., Macdonald G.J., Marley J.E., Morgan T.O., West M.J., Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 583–592. RT

328. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F., Gattobigio R., Bentivoglio M., Thijs L., Staessen J.A., Porcellati C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46: 386–392. MA

329. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J. Hypertens.* 2007; 25: 951–958. MA

330. Dahlof B., Sever 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 bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906. RT

331. Pepine 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 non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816. RT
332. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Beavers G., de Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristiansson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L.H., Nieminen M.S., Omvik P., Oparil S., Wedel H., LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003. RT
333. Schrader J., Luders S., Kulschewski A., Hammersen F., Plate K., Berger J., Zidek W., Dominiak P., Diener H.C., MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218–1226. RT
334. Mochizuki S., Dahlof B., Shimizu M., Ikewaki K., Yoshikawa M., Taniguchi I., Ohta M., Yamada T., Ogawa K., Kanae K., Kawai M., Seki S., Okazaki F., Taniguchi M., Yoshida S., Tajima N. for the Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431–1439. RT
335. Julius S., Kjeldsen 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., VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031. RT
336. Verma S., Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *Br. Med. J.* 2004; 329: 1248–1249. RV
337. Volpe M., Mancina G., Trimarco B. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction: the importance of dosage. *J. Hypertens* 2006; 24: 1681–1682. RV
338. Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R., Reboldi G.P. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2381–2386. MA
339. Teo K., Yusuf S., Sleight P., Anderson C., Mookadam F., Ramos B., Hilbrich L., Pogue J., Schumacher H., ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; 148: 52–61. RT
340. Dickstein K., Kjekshus J., OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002; 360: 752–760. RT
341. Pfeffer 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. RT
342. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R., Martinez F.A., Dickstein K., Camm A.J., Konstam M.A., Riegger G., Klingler G.H., Neaton J., Sharma D., Thyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–1587. RT
343. Lindholm 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. MA
344. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS. June 2006. www.nice.org.uk/CG034. GL
345. McInnes G.T., Kjeldsen S.E. Never mind the quality, feel the width—ALLHAT revisited. *Blood Press* 2004; 13: 330–334. RV
346. Wright J.T. Jr, Dunn J.K., Cutler J.A., Davis B.R., Cushman W.C., Ford C.E., Haywood L.J., Leenen F.H., Margolis K.L., Papademetriou V., Probstfield J.L., Whelton P.K., Habib G.B., ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005; 293: 1595–1608. CT
347. Cuspidi C., Muiesan M.L., Valagussa L., Salvetti M., Di Biagio C., Agabiti-Rosei E., Magnani B., Zanchetti A., CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J. Hypertens* 2002; 20: 2293–2300. RT
348. Jennings G.L., McMullen J.R. Left ventricular hypertrophy. Beyond the image and defining human cardiac phenotype in hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25 (5): 941–947. RV
349. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P., Messerli F.H., Schmieder R.E. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am. J. Med.* 2003; 115: 41–46. MA
350. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J., de Graeff P.A., Havinga T.K., van den Veur E., Schuurman F.H., Meyboom-de Jong B., Crijns H.J. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J. Hypertens* 2001; 19: 303–309. RT
351. Devereux R.B., Palmieri V., Sharpe N., De Quattro V., Bella J.N., de Simone G., Walker J.F., Hahn R.T., Dahlof B. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001; 104: 1248–1254. RT
352. Zanchetti A., Ruilope L.M., Cuspidi C., Macca G., Verschuren J., Kerselaers W. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study. *J. Hypertens* 2001; 19 (supl. 2): S92 (abstract). RT
353. Agabiti-Rosei E., Trimarco B., Muiesan M.L., Reid J., Salvetti A., Tang R., Hennig M., Baurecht H., Parati G., Mancina G., Zanchetti A., ELSA Echocardiographic Substudy Gro-

- up. Cardiac structural and functional changes during long-term antihypertensive treatment with lacidipine and atenolol in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J. Hypertens.* 2005; 23: 1091–1098. CT
354. Thurmann P.A., Kenedi P., Schmidt A., Harder S., Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98: 2037–2042. RT
355. Malmqvist K., Kahan T., Edner M., Held C., Hagg A., Lind L., Muller-Brunotte R., Nystrom F., Ohman K.P., Osbakken M.D., Ostergern J. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1167–1176. RT
356. Dahlof B., Zanchetti A., Diez J., Nicholls M.G., Yu C.M., Barrios V., Aurup P., Smith R.D., Johansson M., For the REGAAL Study Investigators. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1855–1864. RT
357. Devereux R.B., Dahlof B., Gerds E., Boman K., Nieminen M.S., Papademetriou V., Rokkedal J., Harris K.E., Edelman J.M., Wachtell K. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004; 110: 1456–1462. RT
358. De Luca N., Mallion J.M., O'Rourke M.F., O'Brien E., Rahn K.H., Trimarco B., Romero R., De Leeuw P.W., Hitzberger G., Battagay E., Duprez D., Sever P., Safar M.E. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am. J. Hypertens* 2004; 17: 660–667. RT
359. Dahlof B., Gosse P., Gueret P., Dubourg O., de Simone G., Schmieder R., Karpov Y., Garcia-Puig J., Matos L., De Leeuw P.W., Degaute J.P., Magometschnigg D., The PICXEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2063–2070. RT
360. De Luca N., Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.F., Safar M.E., REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1623–1630. RT
361. Pitt B., Reichek N., Willenbrock R., Zannad F., Phillips R.A., Roniker B., Kleiman J., Krause S., Burns D., Williams G.H. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108: 1831–1838. RT
362. Galzerano D., Tammaro P., del Visco L., Lama D., Galzerano A., Breglio R., Tuccillo B., Paolisso G., Capogrosso P. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1563–1569. RT
363. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F., Dubourg O., Gueret P., Karpov Y., de Leeuw P.W., Palma-Gamiz J.L., Pessina A., Motz W., Degaute J.P., Chastang C. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5mg *versus* enalapril 20 mg; the LIVE study. *J. Hypertens.* 2000; 18: 1465–1475. RT
364. Muiesan M.L., Salvetti M., Rizzoni D., Castellano M., Donato F., Agabiti Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J. Hypertens.* 1995; 13: 1091–1095. OS
365. Koren M.J., Ulin R.J., Koren A.T., Laragh J.H., Devereux R.B. Left ventricular mass change during treatment and outcome in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 1021–1028. OS
366. Cuspidi C., Ciulla M., Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 20–23. RV
367. Ciulla M.M., Paliotti R., Esposito A., Cuspidi C., Muiesan M.L., Salvetti M., Agabiti-Rosei E., Magrini F., Zanchetti A. Effects of the angiotensin receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor Enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J. Hypertens.* 2005; 23 (supl. 2): S381 (abstract). RT
368. Christensen M.K., Olsen M.H., Wachtell K., Tuxen C., Fossum E., Bang L.E., Wiinberg N., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Hildebrandt P., Rokkedal J., Ibsen H. Does long-term losartan- vs atenolol-based antihypertensive treatment influence collagen markers differently in hypertensive patients? A LIFE substudy. *Blood Press* 2006; 15: 198–206. CT
369. Olsen M.H., Wachtell K., Tuxen C., Fossum E., Bang L.E., Hall C., Ibsen H., Rokkedal J., Devereux R.B., Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1597–1604. OS
370. Okin 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., Dahlof B., Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan *versus* atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003; 108: 684–690. RT
371. Schneider M.P., Klingbeil A.U., Delles C., Ludwig M., Kolloch R.E., Krekler M., Stumpe K.O., Schmieder R.E. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the CardioVascular Irbesartan Project. *Hypertension* 2004; 44: 61–66. RT
372. Havranek E.P., Esler A., Estacio R.O., Mehler P.S., Schrier R.W. Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial. Differential effects of antihypertensive agents on electrocardiographic voltage: results from the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. *Am. Heart J.* 2003; 145: 993–998. RT
373. Muller-Brunotte R., Edner M., Malmqvist K., Kahan T. Irbesartan and atenolol improve diastolic function in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *J. Hypertens.* 2005; 23: 633–640. RT
374. Cuspidi C., Meani S., Valerio C., Fusi V., Catini E., Sala C., Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J. Hypertens.* 2005; 23: 1589–1595. OS
375. Gerds E., Wachtell K., Omvik P., Otterstad J.E., Oikarinen L., Boman K., Dahlof 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. OS
376. Aksnes T.A., Flaa A., Strand A., Kjeldsen S.E. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure. *J. Hypertens.* 2007; 25: 15–23. RV
377. Wachtell K., Lehto M., Gerds E., Olsen M.H., Horne-stam B., Dahlof B., Ibsen 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. RT
378. Schmieder R., Kjeldsen S.E., Julius S., McInnes G.T., Zanchetti A., Hua T. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE-trial. *J. Hypertens.* 2006; 24: S3 (abstract). RT
379. 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 Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926–2931. RT
380. 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., CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am. Heart J.* 2006; 152: 86–92. RT
381. Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E., Singh S.N., Barlera S., Glazer R., Masson S., Cere E., Tognoni G., Cohn J.N., Val-He F.T. Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am. Heart J.* 2005; 149: 548–557. RT
382. Okin 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. OS
383. Madrid A.H., Bueno M.G., Rebollo J.M., Marin I., Pena G., Bernal E., Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331–336. RT
384. Fogari R., Mugellini A., Destro M., Corradi L., Zoppi A., Fogari E., Rinaldi A. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006; 47: 46–50. RT
385. Disertori M., Latini R., Maggioni A.P., Delise P., Di Pasquale G., Franzosi M.G., Staszewsky L., Tognoni G., on behalf of the GISSI-AF Investigators; Rationale and design of the GISSI-Atrial Fibrillation Trial: a randomized, prospective, multicentre study on the use of valsartan, an angiotensin II AT1-receptor blocker, in the prevention of atrial fibrillation recurrence. *J. Cardiovasc. Med.* 2006; 7: 29–38. RT
386. Wang J.G., Staessen J.A., Li Y., Van Bortel L.M., Nawrot T., Fagard R., Messerli F.H., Safar M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006; 37: 1933–1940. MA
387. MacMahon S., Sharpe N., Gamble G., Clague A., Mhurchu C.N., Clark T., Hart H., Scott J., White H. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 438–443. RT
388. Asselbergs F.W., van Roon A.R., Hillege H.L., de Jong R.E., Gans R.O.B., Smit A.J., van Gilst W.H., on behalf of the PREVEND IT Investigators; PREVEND IT Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria. *Stroke* 2005; 36: 649–653. RT
389. Hedblad B., Wikstrand J., Janzon L., Wedel H., Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103: 1721–1726. RT
390. Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G., Gallus G., Veglia F., Mancia G., Ventura A., Baggio G., Sampietri L., Rubba P., Sperti G., Magni A., on behalf of PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS — a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35: 2807–2812. RT
391. Simon A., Gariépy J., Moyses D., Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amilofide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103: 2949–2954. CT
392. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J., Graeff P.A., Meyboom-de Jong B., Crijns H.J. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J. Hypertens.* 2004; 22: 1309–1316. RT
393. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D., Hunninghake D.B., Mancini G.B.J., Miller M.E., Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–1510. RT
394. Lonn E.M., Yusuf S., Dzavik V., Doris C.I., Yi Q., Smith S., Moore-Cox A., Bosch J., Riley W.A., Teo K.K. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919–925. CT
395. Borhani N.O., Mercuri M., Borhani P.A., Buckalew V.M., Canossa-Terris M., Carr A.A., Kappagoda T., Rocco M.V., Schnaper H.W., Sowers J.R., Bond M.G. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 785–791. RT
396. Ciulla M.M., Paliotti R., Ferrero S., Vandoni P., Magrini F., Zanchetti A. Assessment of carotid plaque composition in hypertensive patients by ultrasonic tissue characterization: a validation study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1589–1596.
397. Paliotti R., Ciulla M.M., Hennig M., Tang R., Bond M.G., Mancia G., Magrini F., Zanchetti A. Carotid wall composition in hypertensive patients after 4-year treatment with lacidipine or atenolol: an echoreflectivity study. *J. Hypertens.* 2005; 23: 1203–1209. CT
398. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2001; 1: 387–397. RV
399. Ichihara A., Hayashi M., Koura Y., Tada Y., Hirota N., Saruta T. Long-term effects of intensive blood-pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 959–965. OS
400. Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.E., Safar M.E., REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38: 922–926. RT
401. Rajzer M., Klocek M., Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 439–444. RT

402. Munakata M., Nagasaki A., Nunokawa T., Sakuma T., Kato H., Yoshinaga K., Toyota T. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 1050–1055. RT
403. Dhakam Z., McEniery C.M., Yasmin, Cockcroft J.R., Brown M.J., Wilkinson I.B. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 214–219. RT
404. Staessen J.A., Richart T., Birkenhager W.H. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension* 2007; 49: 389–400. RV
405. Dufouil C., Chalmers J., Coskun O., Besancon V., Bousser M.G., Guillon P., MacMahon S., Mazoyer B., Neal B., Woodward M., Tzourio-Mazoyer N., Tzourio C., PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005; 112: 1644–1650. CT
406. Birns J., Morris R., Donaldson N., Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J. Hypertens.* 2006; 24: 1907–1914. MA
407. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A., Thijs L., Birkenhager W.H., Babarskiene M.R., Babeau S., Bossini A., Gil-Extremiera B., Girerd X., Laks T., Lilov E., Moissejev V., Tuomilehto J., Vanhanen H., Webster J., Yodfat Y., Fagard R. Prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Lancet* 1998; 352: 1347–1351. RT
408. Skoog I., Lithell H., Hansson L., Elmfeldt D., Hofman A., Olofsson B., Trenkwalder P., Zanchetti A., SCOPE Study Group. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1052–1059. RT
409. Goldstein G., Materson B.J., Cushman W.C., Reda D.J., Freis E.D., Ramirez E.A., Talmers F.N., White T.J., Nunn S., Chapman R.H. Treatment of hypertension in the elderly: II. Cognitive and behavioral function. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension* 1990; 15: 361–369. RT
410. McCorvey E. Jr, Wright J.T. Jr, Culbert J.P., McKenney J.M., Proctor J.D., Annett M.P. Effect of hydrochlorothiazide, enalapril, and propranolol on quality of life and cognitive and motor function in hypertensive patients. *Clin. Pharm.* 1993; 12: 300–305. RT
411. Leonetti G., Salvetti A. Effects of cilazapril and nitrendipine on blood pressure, mood, sleep, and cognitive function in elderly hypertensive patients: an Italian multicenter study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 24 (supl. 3): S73–77. RT
412. Starr J.M., Whalley L.J., Deary I.J. The effects of antihypertensive treatment on cognitive function: results from the HOPE study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1996; 44: 411–415. CT
413. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A., Marasi G., Pasotti C., Poletti L., Rinaldi A., Preti P. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 59: 863–868. RT
414. Prince M.J., Bird A.S., Blizard R.A., Mann A.H. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996; 312: 801–805. CT
415. Casas J.P., Chua W., Loukogeorgakis S., Vallance P., Smeeth L., Hingorani A.D., MacAllister R.J. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026–2033. MA
416. De Zeeuw D., Lewis E.J., Remuzzi G., Brenner B.M., Cooper M.E. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet* 2006; 367: 899–900.
417. Mann J.F., Ritz E., Kunz R. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet* 2006; 367: 900
418. Zanchetti A., Ruilope L.M. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J. Hypertens.* 2002; 20: 2099–2110. RV
419. Karalliedde J., Viberti G. Evidence for renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension and diabetes. *J. Hum. Hypertens.* 2006; 20: 239–253. RT
420. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney. Dis.* 2004; 43 (5 supl. 1): S1–290. GL
421. Levey A.S., Greene T., Beck G.J., Caggiula A.W., Kusek J.W., Hunsicker L.G., Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 2426–2439. CT
422. Estacio 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. RT
423. 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. RT
424. Ruggenti P., Perna A., Loriga G., Ganeva M., Ene-Iordache B., Turturro M., Lesti M., Peticucci E., Chakarski I.N., Leonardis D., Garini G., Sessa A., Basile C., Alpa M., Scanziani R., Sorba G., Zoccali C., Remuzzi G., REIN-2 Study Group; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939–946. RT
425. Pohl 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., Scherthaner 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. CT
426. Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H., Landa M., Maschio G., de Jong P.E., de Zeeuw D., Shahinfar S., Toto R., Levey A.S., AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 244–252. MA
427. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS38. *BMJ* 1998; 317: 703–713. RT

428. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259. RT
429. 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. *Br. Med. J.* 2000; 321: 412–429. OS
430. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857–1863. RT
431. Mann J.F., Gerstein H.C., Yi Q.L., Franke J., Lonn E.M., Hoogwerf B.J., Rashkow A., Yusuf S., HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am. J. Kidney. Dis.* 2003; 42: 936–942. RT
432. Ruggenti P., Fassi A., Ilieva A.P., Bruno S., Iliev I.P., Brusegan V., Rubis N., Gherardi G., Arnoldi F., Ganeva M., Ene-Iordache B., Gaspari F., Perna A., Bossi A., Trevisan R., Dodesini A.R., Remuzzi G., Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1941–1951. RT
433. Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S., Ritz E., Ruilope L., Jermendy G., Widimsky J., Sareli P., Taton J., Rull J., Erdogan G., De Leeuw P.W., Ribeiro A., Sanchez R., Mechmeche R., Nolan J., Sirotiakova J., Hamani A., Scheen A., Hess B., Luger A., Thomas S.M., Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: Preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41: 1063–1071. RT
434. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1456–1462. RT
435. Parving H.H., Lehnert H., Bröchner-Mortensen J., Gomis R., Andersen S., Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 870–878. RT
436. Schjoedt K.J., Rossing K., Juhl T.R., Boomsma F., Tarnow L., Rossing P., Parving H.H. Beneficial impact of spironolactone on nephritic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70: 536–542. RT
437. Voyaki S.M., Staessen J.A., Thijs L., Wang J.G., Efstratopoulos A.D., Birkenhager W.H., de Leeuw P.W., Leonetti G., Nachev C., Rodicio J.L., Tuomilehto J., Fagard R., Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J. Hypertens.* 2001; 19: 511–519. RT
438. Rahman M., Pressel S., Davis B.R., Nwachuku C., Wright J.T. Jr, Whelton P.K., Barzilay J., Batuman V., Eckfeldt J.H., Farber M., Henriquez M., Kopyt N., Louis G.T., Saklayen M., Stanford C., Walworth C., Ward H., Wiegmann T. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 936–946. CT
439. Barnett A.H. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study I. *Acta. Diabetol.* 2005; 42 (supl. 1): S42–S49. RT
440. Ibsen H., Olsen M.H., Wachtell K., Borch-Johnsen K., Lindholm L.H., Mogensen C.E., Dahlof B., Snapinn S.M., Wan Y., Lyle P.A. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan *versus* atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006; 29: 595–600. CT
441. Viberti G., Wheeldon 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. RT
442. Vogt L., Navis G., Koster J., Manolis A.J., Reid J.L., de Zeeuw D., on behalf of the Angiotensin II Receptor Antagonist Telmisartan Micardis in Isolated Systolic Hypertension (ARAIMIS) Study Group. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2055–2061. RT
443. White W.B., Duprez D., St Hillaire R., Krause S., Roniker B., Kuse-Hamilton J., Weber M.A. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 1021–1026. RT
444. Dalla Vestra M., Pozza G., Mosca A., Grazioli V., Lapolla A., Fioretto P., Crepaldi G. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study. *Diabetes. Nutr. Metab.* 2004; 17: 259–266. RT
445. Marre M., Puig J.G., Kokot F., Fernandez M., Jermendy G., Opie L., Moiseev V., Scheen A., Ionescu-Tirgoviste C., Saldanha M.H., Halabe A., Williams B., Mion Junior D., Ruiz M., Hermansen K., Tuomilehto J., Finizola B., Gallois Y., Amouyel P., Ollivier J.P., Asmar R. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1613–1622. RT
446. Nakao N., Yoshimura A., Morita H., Takada M., Kayano T., Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124. RT
447. Kincaid-Smith P., Fairley K., Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 597–601. RT
448. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I., Oren S., Viskoper R., Watts R.W., Cooper M.E. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br. Med. J.* 2000; 321: 1440–1444. RT
449. Andersen N.H., Poulsen P.L., Knudsen S.T., Poulsen S.H., Eiskjaer H., Hansen K.W., Helleberg K., Mogensen C.E. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes. Care* 2005; 28: 273–277. RT

450. MacKinnon M., Shurraw S., Akbari A., Knoll G.A., Jaffe J., Clark H.D. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am. J. Kidney. Dis.* 2006; 48: 8–20. MA
451. Rossing K., Schjoedt K.J., Jensen B.R., Boomsma F., Parving H.H. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int.* 2005; 68: 1190–1198. RT
452. Schmieder R.E., Klingbeil A.U., Fleischmann E.H., Veklen R., Delles C. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a doubleblind, randomized, prospective study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3038–3045. RT
453. Kannel W.B., Wilson P.W., Zhang T.J. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am. Heart J.* 1991; 121: 1268–1273. OS
454. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444. CT
455. Mancina G., Grassi G., Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J. Hypertens* 2006; 24: 3–10. RV
456. Norris K., Bourgoigne J., Gassman J., Hebert L., Middleton J., Phillips R.A., Randall O., Rostand S., Sherer S., Toto R.D., Wright J.T. Jr, Wang X, Greene T., Appel L. J., Lewis J., AASK Study Group. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am. J. Kidney. Dis.* 2006; 48: 739–751. RT
457. Lindholm L.H., Persson M., Alaupovic P, Carlberg B., Svensson A., Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J. Hypertens.* 2003; 21: 1563–1574. RT
458. Opie L.H., Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1453–1458. MA
459. 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. CT
460. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–207. MA
461. Domanski M., Norman J., Pitt B., Haigney M., Hanlon S., Peyster E.; Studies of Left Ventricular Dysfunction. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 705–708. RT
462. Yusuf S., Gerstein H., Hoogwerf B., Pogue J., Bosch J., Wolfenbutter B.H., Zinman B., HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286: 1882–1885. RT
463. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B., Held P., McMurray J.J., Michelson E.L., Olofsson B., Ostergren J., Yusuf S., Pocock S., CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–766. RT
464. DREAM Trial Investigators; Bosch J., Yusuf S., Gerstein H.C., Pogue J., Sheridan P., Dagenais G., Diaz R., Avezum A., Lanus F., Probstfield J., Fodor G., Holman R.R. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N. Engl. J. Med* 2006; 355: 1551–1562. RT
465. Howard B.V., Rodriguez B.L., Bennett P.H., Harris M.I., Hamman R., Kuller L.H., Pearson T.A., Wylie-Rosett J. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation* 2002; 105: 132–137. RV
466. Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1130–1134. OS
467. Dunder K., Lind L., Zethelius B., Berglund L., Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *Br. Med. J.* 2003; 326: 681. OS
468. Eberly L.E., Cohen J.D., Prineas R., Yang L., Intervention Trial Research group. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care* 2003; 26: 848–854. CT
469. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F., Borgioni C., Gattobigio R., Filippucci L., Norgiolini S., Bracco C., Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963–969. OS
470. Almgren T., Willemssen O., Samuelsson O., Himmelmann A., Rosengren A., Anderson O.K. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from 20 years follow up. *J. Hypertens.* 2007; 25 (6): 1311–1317. OS
471. Collins R., MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br. Med. Bull.* 1994; 50: 272–298. MA
472. Sever P.S., Poulter N.R., Dahlof B., Wedel H., Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 39F–44F. RT
473. Atkins 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. OS
474. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann. Int. Med.* 2001; 134: 370–379. MA
475. Parving 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. OS
476. 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. RT
477. 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. CT
478. Pepine C.J., Kowey P.R., Kupfer S., Kolloch R.E., Benetos A., Mancina G., Coca A., Cooper-DeHoff R.M., Handberg E.,

- Gaxiola E., Sleight P., Conti C.R., Hewkin A.C., Tavazzi L., INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 547–551. OS
479. Benetos A., Thomas F., Bean 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. OS
480. Arima H., Chalmers J., Woodward M., Anderson C., Rodgers A., Davis S., Macmahon S., Neal B., PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J. Hypertens.* 2006; 24: 1201–1208. OS
481. Zanchetti A., Hansson L., Clement D., Elmfeldt D., Julius S., Rosenthal T., Waeber B., Wedel H., HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J. Hypertens.* 2003; 21: 797–804. CT
482. Freemantle N., Cleland J., Young P., Mason J., Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br. Med. Journal* 1999; 318: 1730–1737. MA
483. Shekelle P.G., Rich M.W., Morton S.C., Atkinson C.S., Tu W., Maglione M., Rhodes S., Barrett M., Fonarow G.C., Greenberg B., Heidenreich P.A., Knabel T., Konstam M.A., Steimle A., Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1529–1538. MA
484. Sega R., Cesana G., Milesi C., Grassi G., Zanchetti A., Mancia G. Ambulatory and home blood pressure normality in the elderly: data from the PAMELA population. *Hypertension* 1997; 30: 1–6. OS
485. Mancia G., Parati G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2004; 22: 435–445. MA
486. Messerli 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. OS
487. Boutitie F., Gueyffier F., Pocock S., Fagard R., Boissel J.P., INDANA Project Steering Committee. Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual patient data. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 438–448. MA
488. Samuelsson O.G., Wilhelmson L.W., Pennert K.M., Wedel H., Berglund G.L. The J-shaped relationship between coronary heart disease and achieved blood pressure level in treated hypertension: further analyses of 12 years of follow-up of treated hypertensives in the Primary Prevention Trial in Gothenburg, Sweden. *J. Hypertens.* 1990; 8: 547–555. OS
489. Cruickshank J.M., Pennert K., Sorman A.E., Thorp J.M., Zacharias F.M., Zacharias F.J. Low mortality from all causes, including myocardial infarction, in well-controlled hypertensives treated with a beta-blocker plus other antihypertensives. *J. Hypertens.* 1987; 5: 489–498. OS
490. Staessen J., Bulpitt C., Clement D., De Leeuw P., Fagard R., Fletcher A., Forette F., Leonetti G., Nissinen A., O'Malley K. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Br. Med. J.* 1989; 298: 1552–1556. CT
491. Bonet S., Agusti A., Arnau J.M., Vidal X., Diogene E., Galve E., Laporte J.R. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a metaanalysis of clinical trials. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 621–627. MA
492. Mancia G., Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1461–1464. RV
493. Mancia G., Brown M., Castaigne A., de Leeuw P., Palmer C.R., Rosenthal T., Wagener G., Ruilope L.M., INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003; 41: 431–436. RT
494. Ambrosioni E. Pharmacoeconomic challenges in disease management of hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19 (supl. 3): S33–S40. RV
495. Schulzer M., Mancini G.B. 'Unqualified success' and 'unmitigated failure': number-needed-to-treat-related concepts for assessing treatment efficacy in the presence of treatment-induced adverse events. *Int. J. Epidemiol.* 1996; 25: 704–712. RV
496. Zanchetti A., Mancia G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. *J. Hypertens.* 1996; 14: 809–811. RV
497. Zanchetti A., Hansson L., Menard J., Leonetti G., Rahn K.H., Warnold I., Wedel H., Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J. Hypertens.* 2001; 19: 819–825. OS
498. Zanchetti A. Costs of implementing recommendations on hypertension management given in recent guidelines. *J. Hypertens.* 2003; 21: 2207–2209. RV
499. Moser M. Are lifestyle interventions in the management of hypertension effective? How long should you wait before starting specific medical therapy? An ongoing debate. *J. Clin. Hypertens.* 2005; 7: 324–326. RV
500. Dickinson H.O., Mason J.M., Nicolson D.J., Campbell F., Beyer F.R., Cook S.W., Williams B., Ford G.A. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomised controlled trials. *J. Hypertens.* 2006; 24: 215–233.
501. Haynes R.B., McDonald H.P., Garg A.X. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002; 288: 2880–2883.
502. Gropelli A., Giorgi D.M., Omboni S., Parati G., Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J. Hypertens.* 1992; 10: 495–499.
503. Grassi G., Seravalle G., Calhoun D.A., Bolla G.B., Giannattasio C., Marabini M., Del Bo A. Mancia G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994; 90: 248–253.
504. Narkiewicz K., van de Borne P.J., Hausberg M., Cooley R.L., Winniford M.D., Davison D.E., Somers V.K. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998; 98: 528–534.
505. Seltzer C.C. Effect of smoking on blood pressure. *Am. Heart J.* 1974; 87: 558–564.
506. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Zampini I., Battistelli M., Gattobigio R., Sacchi N., Porcellati C. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac

- hypertrophy in essential hypertension. *J. Hypertens* 1995; 13: 1209–1215. OS
507. Mann S.J., James G.D., Wang R.S., Pickering T.G. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA* 1991; 265: 2226–2228. OS
508. Bang L.E., Buttenschon L., Kristensen K.S., Svendsen T.L. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Blood Press. Monit.* 2000; 5: 271–274.
509. Mundal R., Kjeldsen S.E., Sandvik L., Erikssen G., Thaulow E., Erikssen J. Predictors of 7-year changes in exercise blood pressure: effects of smoking, physical fitness and pulmonary function. *J. Hypertens.* 1997; 15: 245–249. OS
510. Primatesta P., Falaschetti E., Gupta S., Marmot M.G., Poulter N.R. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001; 37: 187–193. OS
511. Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press.* 1996; 5: 71–77. RV
512. Doll R., Peto R., Wheatley K., Gray R., Sutherland I. Mortality in relation to smoking 40 years' observations on male British doctors. *Br. Med. J.* 1994; 309: 901–911. OS
513. Rosenberg L., Kaufman D.W., Helmrich S.P., Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 1511–1514. OS
514. Manson J.E., Tosteson H., Ridker P.M., Satterfield S., Hebert P., O'Connor G.T., Buring J.E., Hennekens C.H. The primary prevention of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1406–1416.
515. Wilson K., Gibson N., Willan A., Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 939–944. MA
516. Tsevat J., Weinstein M.C., Williams L.W., Tosteson A.N., Goldman L. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. *Circulation* 1991; 83: 1194–1201. OS
517. Silagy C., Mant D., Fowler G., Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139–142. MA
518. Tonstad S., Farsang C., Klaene G., Lewis K., Manolis A., Perruchoud A.P., Silagy C., van Spiegel P.I., Astbury C., Hider A., Sweet R. Bupropion S.R. for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur. Heart. J.* 2003; 24: 946–955. RT
519. Nides M., Oncken C., Gonzales D., Rennard S., Watsky E.J., Anziano R., Reeves K.R. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 1561–1568. RT
520. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Br. Med. J.* 1997; 315: 973–980. RV
521. Stranges S., Bonner M.R., Fucci F., Cummings K.M., Freudenheim J.L., Dorn J.M., Muti P., Giovino G.A., Hyland A., Trevisan M. Lifetime cumulative exposure to secondhand smoke and risk of myocardial infarction in never smokers: results from the Western New York health study, 1995–2001. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 1961–1967. OS
522. Rimm E.B., Williams P., Fosher K., Criqui M., Stamper M.J. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br. Med. J.* 1999; 319: 1523–1528. MA
523. Fillmore K.M., Kerr W.C., Stockwell T., Chikritzhs T., Bostrom A. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: Systematic error in prospective studies. *Addiction Research & Theory* 2006; 14: 101–132. RV
524. Puddey I.B., Beilin L.J., Rakić V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction. Biol.* 1997; 2: 159–170. RV
525. Wannamethee S.G., Shaper A.G. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996; 27: 1033–1039. OS
526. Puddey I.B., Beilin L.J., Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; 1: 647–651. RT
527. Law M.R. Epidemiologic evidence on salt and blood pressure. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10 (supl. 5): S42–S45. RV
528. Joint WHO/FAO Expert report on diet, nutrition and the prevention of chronic disease. Executive Summary. www.who.int. RV
529. Cutler J.A., Follman D., Alexander P.S. Randomized controlled trials of sodium reduction: an overview. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 65 (supl. 2): S643–S651. MA
530. Graudal N.A., Galloe A.M., Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 279: 1383–1391. MA
531. He F.J., MacGregor G.A. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; 42: 1093–1099. RV
532. Robertson J.I.J. Dietary salt and hypertension: a scientific issue or a matter of faith? *J. Eval. Clin. Pract.* 2003; 9: 1–22. RV
533. Australian National Health and Medical Research Council. Dietary Salt Study Management Committee. Effects of replacing sodium intake in subjects on a low sodium diet: crossover study. *Clin. Exp. Hypertens.* 1989; A11: 1011–1024.
534. He F.J., Markandu N.D., MacGregor G.A. Importance of the renin system for determining blood pressure fall with acute salt restriction in hypertensive and normotensive whites. *Hypertension* 2001; 38: 321–325. OS
535. Grassi G., Dell'Oro R., Seravalle G., Foglia G., Quarti Trevano F., Mancia G. Short- and long-term neuroadrenergic effects of moderate dietary sodium restriction in essential hypertension. *Circulation* 2002; 106: 1957–1961.
536. Grassi G., Cattaneo B.M., Seravalle G., Lanfranchi A., Bolla G., Mancia G. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension. *Hypertension* 1997; 29: 802–807.
537. Appel L.J., Brands M.W., Daniels S.R., Karanja N., Elmer P.J., Sacks F.M., American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006; 47: 296–308. GL
538. Otten J., Pitzzi Helliwig J., Meyers L.D. The dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington DC: National Academies Press; 2006. RV
539. Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M., Appel L.J., Bray G.A., Harsha D., Obarzanek E., Conlin P.R., Miller E.R. 3rd, Simons-Morton D.G., Karanja N., Lin P.H.; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 3–10. RT
540. Morris M.C., Sacks F., Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; 88: 523–533. MA

541. Geleijnse J.M., Giltay E.J., Grobbee D.E., Donders A.R., Kok F.J. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1493–1499. MA
542. Appel L.J., Miller E.R. 3rd, Seidler A.J., Whelton P.K. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 1429–1438. MA
543. He J., Whelton P.K. Effect of dietary fiber and protein intake on blood pressure: a review of epidemiologic evidence. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999; 21: 785–796. RV
544. He J., Streiffer R.H., Muntner P., Krousel-Wood M.A., Whelton P.K. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Hypertens.* 2004; 22: 73–80. RT
545. Griffith L.E., Guyatt G.H., Cook R.J., Bucher H.C., Cook D.J. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 84–92. MA
546. Jee S.H., Miller E.R. 3rd, Guallar E., Singh V.K., Appel L.J., Klag M.J. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 691–696. MA
547. Visvanathan R., Chen R., Horowitz M., Chapman I. Blood pressure responses in healthy older people to 50 g carbohydrate drinks with differing glycaemic effects. *Br. J. Nutr.* 2004; 92: 335–340. OS
548. Pereira M.A., Swain J., Goldfine A.B., Rifai N., Ludwig D.S. Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA* 2004; 292: 2482–2490. OS
549. Margetts B.M., Beilin L.J., Vandongen R, Armstrong B.K. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *Br. Med. J.* 1986; 293: 1468–1471. RT
550. Bao D.Q., Mori T.A., Burke V., Puddey I.B., Beilin L.J. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998; 32: 710–717. OS
551. Daniels S.R., Kimball T.R., Khoury P., Witt S., Morrison J.A. Correlates of the hemodynamic determinants of blood pressure. *Hypertension* 1996; 28: 37–41. OS
552. Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991; 1: 347–362. OS
553. Neter J.E., Stam B.E., Kok F.J., Grobbee D.E., Geleijnse J.M. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42: 878–884. MA
554. Stevens V.J., Corrigán S.A., Obarzanek E., Bernauer E., Cook N.R., Hebert P., Mattfeldt-Beman M., Oberman A., Sugaars C., Dalcin A.T. Weight loss intervention in phase I of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 849–858. CT
555. Stevens V.J., Obarzanek E., Cook N.R., Lee I.M., Appel L.J., Smith West D., Milas N.C., Mattfeldt-Beman M., Belden L., Bragg C., Millstone M., Raczynski J., Brewer A., Singh B., Cohen J., Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 1–11. RT
556. Huang Z., Willett W.C., Manson J.E., Rosner B., Stampfer M.J., Speizer F.E., Colditz G.A. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 81–88. OS
557. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 657–667. RT
558. Langford H.G., Blaufox M.D., Oberman A., Hawkins C.M., Curb J.D., Cutter G.R., Wassertheil-Smoller S., Pressel S., Babcock C., Abernethy J.D. Dietary therapy slows the return of hypertension after stopping prolonged medication. *JAMA* 1985; 253: 657–664. RT
559. Whelton P.K., Appel L.J., Espeland M.A., Applegate W.B., Ettinger W.H. Jr, Kostis J.B., Kumanyika S., Lacy C.R., Johnson K.C., Folmar S., Cutler J.A. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279: 839–846. RT
560. Sandvik L., Erikssen J., Thaulow E., Erikssen G., Mundal R., Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 533–537. OS
561. Cornelissen V.A., Fagard R.H. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46: 667–675. OS
562. Fagard R.H. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2001; 33 S484–S492. OS
563. Cornelissen V.A., Fagard R.H. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Hypertens.* 2005; 23: 251–259. MA
564. Jennings G.L. Exercise and blood pressure: Walk, run or swim? *J. Hypertens.* 1997; 15: 567–569. RV
565. Stringer W.W., Wasserman K. Statement on exercise: American College of Chest Physicians/American Thoracic Society—exercise for fun or profit? *Chest* 2005; 127: 1072–1073. GL
566. Fagard R.H., Bjornstad H.H., Borjesson M., Carre F., Deligiannis A., Vanhees L., European Society of Cardiology. ESC Study Group of Sports Cardiology recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2005; 12: 326–331. GL
567. Heidenreich P.A., McDonald K.M., Hastie T., Fadel B., Hagan V., Lee B.K., Hlatky M.A. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281: 1927–1936. MA
568. Sharma A.M., Pischon T., Hardt S., Kunz I., Luft F.C. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250–254. RV
569. Lindholm L.H., Ibsen H., Borch-Johnsen K., Olsen M.H., Wachtell K., Dahlöf B., Devereux R.B., Beevers G., de Faire U., Fyhrquist F., Julius S., Kjeldsen S.E., Kristianson K., Lederballe-Pedersen O., Nieminen M.S., Omvik P., Oparil S., Wedel H., Aurup P., Edelman J.M., Snapinn S., For the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1879–1886. RT
570. Kjeldsen S.E., Julius S., Mancia G., McInnes G.T., Hua T., Weber M.A., Coca A., Ekman S., Girerd X., Jamerson K., La-rochelle P., MacDonald T.M., Schmieder R.E., Schork M.A., Stolt P., Viskoper R., Widimsky J., Zanchetti A., VALUE Trial

- Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J. Hypertens.* 2006; 24: 1405–1412. RT
571. Torp-Pedersen C., Metra M., Charlesworth A., Spark P., Lukas M.A., Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G., Di Lenarda A., Remme W., Scherhaug A. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure Data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007; 93 (8): 968–973. RT
572. 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. RT
573. Cushman W.C., Reda D.J., Perry H.M., Williams D., Abdellatif M., Materson B.J. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the United States. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 825–831. CT
574. Van Zwieten P.A. Centrally acting antihypertensive drugs. W: Mancia G., Chalmers J., Julius S., Saruta T., Weber M. (red.). *Manual of Hypertension.* Churchill Livingstone, London 2002: 401–410. RV
575. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 747–750. RV
576. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967–1975. RT
577. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int.* 2006; 69: 1503–1506. RV
578. Villamil A., Chrysant S.G., Calhoun D., Schober B., Hsu H., Matriciano-Dimichino L., Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J. Hypertens.* 2007; 25: 217–226. RT
579. O'Brien E., Barton J., Nussberger J., Mulcahy D., Jensen C., Dicker P., Stanton A. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma rennin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007; 49: 276–284. RT
580. Gradman A.H., Schmieder R.E., Lins R.L., Nussberger J., Chiang Y., Bedigian M.P. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012–1018. RT
581. Pilz B., Shagdarsuren E., Wellner M., Fiebeler A., Dechend R., Gratzke P., Meiners S., Feldman D.L., Webb R.L., Garredts I.M., Jan Danser A.H., Luft F.C., Muller D.N. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005; 46: 569–576.
582. Alderman M.H., Madhavan S., Ooi W.L., Cohen H., Sealey J.E., Laragh J.H. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1098–1104. OS
583. Ruilope L.M., Agabiti-Rosei E., Bakris G.L., Mancia G., Poulter N.R., Taddei S., Unger T., Volpe M., Waerber B., Zannad F. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press.* 2005; 14: 196–209. RV
584. Waerber B., Burnier M., Brunner H.R. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999; 21: 973–985. RV
585. Parati G., Omboni S., Rizzoni D., Agabiti-Rosei E., Mancia G. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1685–1691.
586. Ambrosioni E., Leonetti G., Pessina 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. OS
587. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br. Med. J.* 2003; 326: 1427. MA
588. Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 189–192. RT
589. Morgan T.O., Anderson A.I., MacInnis R.J. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 241–247. RV
590. Dickerson J.E., Hingorani A.D., Ashby M.J., Palmer C.R., Brown M.J. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999; 353: 2008–2013. OS
591. Hoes A.W., Grobbee D.E., Lubsen J., Man in 't Veld A.J., van der Does E., Hofman A. Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 481–487. OS
592. Helderman J.H., Elahi D., Andersen D.K., Raizes G.S., Tobin J.D., Shocken D., Andres R. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes.* 1983; 32: 106–111. OS
593. Conn J.W. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N. Engl. J. Med.* 1965; 273: 1135–1143. RV
594. 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. RT
595. 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. RT
596. Giannattasio C., Achilli F., Failla M., Capra A., Vincenzi A., Valagussa F., Mancia G. Radial, carotid and aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type 1 receptor blockade. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1275–1282. OS
597. Bangalore S., Kamalakkannan G., Panjra G., Messerli F.H. Fixed-dose combination improves medication compliance: a meta-analysis. *J. Clin. Hypertens.* 2006; 8 (supl. A): A72 (abstract). MA
598. Jamerson K.A., Bakris G.L., Wun C.C., Dahlöf B., Lefkowitz M., Manfreda S., Pitt B., Velazquez E.J., Weber M.A. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic

- hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 793–801. RT
599. Gueyffier F., Bulpitt C., Boissel J.P., Schron E., Ekblom T., Fagard R., Casiglia E., Kerlikowske K., Coope J. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353: 793–796. MA
600. Bulpitt C.J., Beckett N.S., Cooke J., Dumitrascu D.L., Gil-Extremera B., Nachev C., Nunes M., Peters R., Staessen J.A., Thijs L., Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J. Hypertens.* 2003; 21: 2409–2417. RT
601. Messerli F.H., Grossman E., Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998; 279: 1903–1907. MA
602. Kjeldsen S.E., Dahlöf B., Devereux R.B., Julius S., Aurup P., Edelman J., Beevers G., de Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristianson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L.H., Nieminen M.S., Omvik P., Oparil S., Snapinn S., Wedel H., LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491–1498. CT
603. Papademetriou V., Farsang C., Elmfeldt D., Hofman A., Lithell H., Olofsson B., Skoog I., Trenkwalder P., Zanchetti A., Study on Cognition and Prognosis in the Elderly study group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1175–1180. CT
604. Lakatta E.G. Deficient neuroendocrine regulation of the cardiovascular system with advancing age in healthy humans. *Circulation* 1993; 87: 631–636. RV
605. Fagard R.H., Van den Enden M., Leeman M., Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of WHO-ISH risk stratification in primary care in Belgium. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1297–1302. OS
606. Somes G.W., Pahor M., Shorr R.I., Cushman W.C., Applegate W.B. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2004–2009. OS
607. Fagard R.H., Staessen J.A., Thijs L., Celis H., Bulpitt C.J., de Leeuw P.W. i wsp. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic. Hypertension. *Arch. Intern. Med.* 2007, w druku. OS
608. Mogensen C.E. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br. Med. J.* 1982; 285: 685–688. OS
609. Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol.* 2005; 42 (supl. 1): S17–S25. RV
610. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., Hitman G.A., Neil H.A., Livingstone S.J., Thomason M.J., Mackness M.I., Charlton-Menys V., Fuller J.H., CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696. RT
611. Bosch J., Yusuf S., Pogue J., Sleight P., Lonn E., Rangonwala B., Davies R., Ostergren J., Probstfield J., HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br. Med. J.* 2002; 324: 699–701. RT
612. Trenkwalder P., Elmfeldt D., Hofman A., Lithell H., Olofsson B., Papademetriou V., Skoog I., Zanchetti A., The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) — major cardiovascular events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005; 14: 31–37. CT
613. Bath P., Chalmers J., Powers W., Beilin L., Davis S., Lenfant C., Mancia G., Neal B., Whitworth J., Zanchetti A., International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J. Hypertens.* 2003; 21: 665–672. GL
614. Schrader J., Luders S., Kulschewski A., Berger J., Zidek W., Treib J., Einhaupl K., Diener H.C., Dominiak P., Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699–1703. RT
615. COSSACS Trial Group. COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J. Hypertens.* 2005; 23: 455–458. RT
616. Potter J., Robinson T., Ford G., James M., Jenkins D., Mistri A., Bulpitt C., Drummond A., Jagger C., Knight J., Markus H., Beevers G., Dewey M., Lees K., Moore A., Paul S., The CHHIPS Trial Group. CHHIPS. (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke). Pilot Trial: rationale and design. *J. Hypertens.* 2005; 23: 649–655. RT
617. van Dijk E.J., Breteler M.M., Schmidt R., Berger K., Nilsson L.G., Oudkerk M., Pajak A., Sans S., de Ridder M., Dufouil C., Fuhrer R., Giampaoli S., Launer L.J., Hofman A., CASCADE Consortium. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension* 2004; 44: 625–630. OS
618. Vermeer S.E., Hollander M., van Dijk E.J., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M., Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; 34: 1126–1129. OS
619. Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N. Engl. J. Med* 2003; 348: 1215–1222. OS
620. Sierra C., de La Sierra A., Mercader J., Gomez-Angelats E., Urbano-Marquez A., Coca A. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2002; 20: 519–524. OS
621. Qiu C., Winblad B., Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 487–499. RV
622. Kannel W.B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13 (supl. 1): S3–S10. RV
623. Yap Y.G., Duong T., Bland J.M., Malik M., Torp-Pederson C., Kober L., Connolly S.J., Gallagher M.M., Camm A.J. Prognostic value of blood pressure measured during hospitalization after acute myocardial infarction: an insight from survival trials. *J. Hypertens.* 2007; 25: 307–313. OS
624. Domanski M.J., Mitchell G.F., Norman J.E., Exner D.V., Pitt B., Pfeffer M.A. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 951–958. OS

625. Lee V.C., Rhew D.C., Dylan M., Badamgarav E., Braunstein G.D., Weingarten S.R. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.* 2004; 141: 693–704. MA
626. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B., Held P., McMurray J.J., Michelson E.L., Olofsson B., Ostergren J., CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–781.
627. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 2N–9N. OS
628. Hankey G.J. Preventable stroke and stroke prevention. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 1638–1645. RV
629. Lip G.Y., Frison L., Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 752–759. OS
630. Healey J.S., Baranchuk A., Crystal E., Morillo C.A., Garfinkle M., Yusuf S., Connolly S.J. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1832–1839. MA
631. Perera G.A. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J. Chronic. Dis.* 1955; 1: 33–42.
632. Redon J., Rovira E., Miralles A., Julve R., Pascual J.M. Factors related to the occurrence of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 794–798. OS
633. Lawes C.M.M., Vander Hoorn S., Law M.R., Elliott P., MacMahon S., Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part I: Estimates of blood pressure levels. *J. Hypertens.* 2006; 24: 413–422. OS
634. Franklin S.S., Gustin W. 4th, Wong N.D., Larson M.G., Weber M.A., Kannel W.B., Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308–315. OS
635. Wilson P.W., Castelli W.P., Kannel W.B. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 91G–94G. RV
636. Zanchetti A., Julius S., Kjeldsen S., McInnes G.T., Hua T., Weber M., Laragh J.H., Plat F., Battagay E., Calvo-Vargas C., Cieslinski A., Degaute J.P., Holwerda N.J., Kobalava J., Pedersen O.L., Rudyatmoko F.P., Siamopoulos K.C., Storset O. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J. Hypertens.* 2006; 24: 2163–2168. CT
637. Dong W., Colhoun H.M., Poulter N.R. Blood pressure in women using oral contraceptives results from the Health Survey for England 1994. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1063–1068. OS
638. Chasan-Taber L., Willett W.C., Manson J.A.E., Spiegelman D., Hunter D.J., Curhan G., Colditz G.A., Stampfer M.J. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996; 94: 483–489. OS
639. Lip G.Y., Beevers M., Beevers D.G. Malignant hypertension in young women is related to previous hypertension in pregnancy, not oral contraception. *Quart. J. Med.* 1997; 90: 571–575. OS
640. Woods J.W. Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension* 1998; 11: III1–III15. RV
641. Kawano H., Motoyama T., Kugiyama K., Hirashima O., Ohgushi M., Fujii H., Ogawa H., Yasue H. Gender difference in improvement of endothelium-dependent vasodilation after estrogen supplementation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 914–919. OS
642. Skinner S.L., Lumbers E.R., Symonds E.M. Alteration by oral contraceptives of normal menstrual changes in plasma renin activity, concentration and substrate. *Clin. Sci.* 1969; 36: 67–76. OS
643. Giannattasio C., Failla M., Grappiolo A., Stella M.L., Del Bo A., Colombo M., Mancina G. Fluctuations of radial artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 1925–1929.
644. Ribstein J., Halimi J.-M., du Cailar G., Mimran A. Renal characteristics and effect of angiotensin suppression in oral contraceptive users. *Hypertension* 1999; 33: 90–95.
645. Inman W.H.W., Vessey M.P. Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. *BMJ* 1968; 2: 193–199. OS
646. Vessey M.P., Doll R. Investigation of the relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *BMJ* 1968; 2: 199–205. OS
647. Masi A.T., Dudgate M. Cerebrovascular disease associated with the use of oral contraceptives: a review of the English-language literature. *Ann. Intern. Med.* 1970; 72: 111–121. RV
648. Han W.-S., Ray J., Wai E.K., Ginsburg S., Hannah M.E., Corey P.N., Ginsberg J.S. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives. A critical evaluation of the evidence. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 741–747. MA
649. Curtis K.M., Mohlajee A.P., Martins S.L., Peterson H.B. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception* 2006; 73: 179–188. MA
650. Gomes M.P., Deitcher S.R. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1965–1976. OS
651. Hussain S.F. Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review. *Contraception* 2004; 69: 89–97. RV
652. Zanchetti A., Facchetti R., Cesana G.C., Modena G.M., Pirrelli A., Sega R. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2269–2276. OS
653. Shelley J.M., Green A., Smith A.M., Dudley E., Dennerstein L., Hopper J., Burger H. Relationship of sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. *Ann. Epidemiol.* 1998; 8: 39–45. OS
654. Grobbee D.E., Van Hemert A.M., Vanderbroucke J.P., Hofman A., Valkenburg H.A. Importance of body weight in determining risk and level of blood pressure in postmenopausal women. *J. Hypertens.* 1988; 6 (supl.): S614–S616. OS
655. Staessen J.A., Ginocchio G., Thijs L., Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11: 507–514. OS
656. Casiglia E., d'Este D., Ginocchio G., Colanelli G., Onesto C., Tramontin P., Ambrosio G.B., Pessina A.C. Lack of influence of menopause on blood pressure and cardiovascular risk profile: a 16 year longitudinal study concerning a cohort of 568 women. *J. Hypertens.* 1996; 14: 729–736. OS
657. Lindqvist O., Bengtsson C. Serum lipids, arterial blood pressure and body weight in relation to the menopause: results from a population study of women in Göteborg, Sweden. *Scand. J. Clin. Invest.* 1980; 40: 629–636. OS

658. Torng P.L., Su T.C., Sung F.G., Chien K.L., Huang S.C., Chon S.N., Lee Y.T. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure and body weight: the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis* 2002; 161: 409–415. OS
659. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199–208. RT
660. Grodstein F., Manson J.E., Sampfer M.J. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study, a prospective, observational study. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 1–8. OS
661. Falkenborn M., Persson I., Terent A., Adami H.O., Lithell H., Bergstrom R. Hormone replacement therapy and the risk of stroke, follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 1201–1209. OS
662. Finucane F.F., Madans J.H., Bush T.L., Wolf P.H., Kleinman J.C. Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users, results from a national cohort. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 73–79. OS
663. Scuteri A., Bos A.J.G., Brant L.J., Talbot L., Lakatta E.G., Fleg J.L. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 229–238. OS
664. Hulley S., Grady D., Bush T., Furberg C., Herrington D., Riggs B., Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) research group. *JAMA* 1998; 280: 605–613. RT
665. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Kopperberg C., Stefanick M.L., Jackson R.D., Beresford S.A., Howard B.V., Johnson K.C., Kotchen J.M., Ockene J., Writing Group of Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333. RT
666. Farquhar C.M., Marjoribanks J., Lethaby A., Lamberts Q., Suckling J.A. and the Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2005. Issue 3. Art.No. CD004143. DOI 10.1002/1465868.CD004143.pub2. MA
667. Stramba-Badiale M., Fox K.M., Priori S.G., Collins P., Daly C., Graham I., Jonsson B., Schenck-Gustafsson K., Tendera M. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 994–1005. GL
668. Consensus Report: National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 163: 1689–1712. GL
669. Levine R.J., Ewell M.G., Hauth J.C., Curet L.B., Catalano P.M., Morris C.D., Choudhary G., Sibai B.M. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥ 15 mm Hg to a level > 90 mm Hg in association with proteinuria? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: 787–792. GL
670. Staessen J.A., Asmar R., De Buyzere M., Imai Y., Parati G., Shimada K., Stergiou G., Redon J., Verdecchia P., Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press. Monit.* 2001; 6: 355–370. GL
671. Churchill D., Perry I.J., Beevers D.G. Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet* 1997; 349: 7–10. OS
672. Penny J.A., Halligan A.W., Shennan A.H., Lambert P.C., Jones D.R., de Swiet M., Taylor D.J. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 178: 521–526. OS
673. Perry I.J., Stewart B.A., Brockwell J., Khan M., Davies P., Beevers D.G., Luesley D.M. Recording diastolic blood pressure in pregnancy. *Br. Med. J* 1990; 301: 1198.
674. Shennan A., Gupta M., Halligan A., Taylor D.J., de Swiet M. Lack of reproducibility in pregnancy of Korotkoff phase IV as measured by mercury sphygmomanometry. *Lancet* 1996; 347: 139–142. OS
675. Higgins J.R., de Swiet M. Blood pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001; 357: 131–135.
676. Task Force Members, Oakley C., Child A., Lung B., Persbitero P., Tornos, Klein W., Garcia M.A.A., Blomstrom-Lundqvist C., de Backer G., Dargie H., Deckers J., Flather M., Hradec J., Mazzotta G., Oto A., Parkhomenko A., Silber S., Torbicki A., Trappe H.-J., Dean V., Pourmeyrol-Jumeau D. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 761–781. GL
677. Moutquin J.-M., Garner P.R., Burrows R.F., Rey E., Helwe M.E., Lange I.R., Rabkin S.W. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can. Med. Assoc. J.* 1997; 157: 907–919. GL
678. Atallah A.N., Hofmeyr G.J., Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). W: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford, Update Software, 2000. MA
679. Olsen S., Secher N.J., Tabor A., Weber T., Walker J.J., Glud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2000; 107: 382–395. RT
680. Knight M., Duley L., Henderson-Smart D.J., King J.F. Antiplatelet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). W: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford, Update Software, 2000. MA
681. Gilbert J.S., Cox L.A., Mitchell G., Nijland M.J. Nutrient-restricted fetus and the cardio-renal connection in hypertensive offspring. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2006; 4: 227–237. RV
682. Sibai B.M., Mabie W.C., Shamsa F., Vilnar M.A., Anderson G.D. A comparison of no medication *versus* methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 960–967. RT
683. Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. Nifedipine *versus* expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 105: 718–722. RT
684. De Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet* 2000; 355: 81–82. RV
685. von Dadelszen P., Ornstein M.P., Bull S.B., Logan A.G., Koren G., Magee L.A. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 87–92. MA
686. Magee L.A., Ornstein M.P., von Dadelszen P. Management of hypertension in pregnancy. *Br. Med. J.* 1999; 318: 1332–1336. GL
687. Coppage K.H., Sibai B.M. Treatment of hypertensive complications in pregnancy. *Curr. Pharm. Design.* 2005; 11: 749–757. RV
688. Lydakakis C., Lip G.Y., Beevers M., Beevers D.G. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am. J. Hyperten.* 1999; 12: 541–547. OS

689. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877–1890. RT
690. Paradisi G., Biaggi A., Savone R., Ianniello F., Tomei C., Caforio L., Caruso A. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 1233–1238. OS
691. Wilson B.J., Watson M.S., Prescott G.J., Sunderland S., Campbell D.M., Hannaford P., Smith W.C. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *Br. Med. J.* 2003; 326: 845–851. OS
692. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A., Niskanen L.K., Kumpusalo E., Tuomilehto J., Salonen J.T. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–2716. OS
693. Girman C.J., Rhodes T., Mercuri M., Pyorala K., Kjekshus J., Pedersen T.R., Beere P.A., Gotto A.M., Clearfield M., 4S Group and the AFCAPS/TextCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TextCAPS). *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 136–141. OS
694. Dekker J.M., Girman C., Rhodes T., Nijpels G., Stehouwer C.D., Bouter L.M., Heine R.J. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; 112: 666–673. OS
695. Resnick H.E., Jones K., Ruotolo G., Jain A.K., Henderson J., Lu W., Howard B.V. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in non-diabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 861–867. OS
696. Schmidt M.I., Duncan B.B., Bang H., Pankow J.S., Ballantyne C.M., Golden S.H., Folsom A.R., Chambless L.E. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2013–2018. OS
697. Mulè G., Nardi E., Cottone S., Cusimano P., Volpe V., Piazza G., Mongioli R., Mezzatesta G., Andronico G., Cerasola G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J. Intern. Med.* 2005; 257: 503–513. OS
698. Leoncini G., Ratto E., Viazzi F., Vaccaro V., Parodi D., Parodi A., Falqui V., Tomolillo C., Deferrari G., Pontremoli R. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J. Intern. Med.* 2005; 257: 454–460. OS
699. Cuspidi C., Meani S., Fusi V., Severgnini B., Valerio C., Catini E., Leonetti G., Magrini F., Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1991–1998. OS
700. Schillaci G., Pirro M., Vaudo G., Mannarino M.R., Savarese G., Pucci G., Franklin S.S., Mannarino E. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 1978–1982. OS
701. de Simone G., Palmieri V., Bella J.N., Celentano A., Hong Y., Oberman A., Kitzman D.W., Hopkins P.N., Arnett D.K., Devereux R.B. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 323–331. OS
702. Schillaci G., Pirro M., Pucci G., Mannarino M.R., Gemelli F., Siepi D., Vaudo G., Mannarino E. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension* 2006; 47: 881–886. OS
703. Cuspidi C., Meani S., Fusi V., Valerio C., Catini E., Sala C., Sampieri L., Magrini F., Zanchetti A. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J. Hypertens.* 2005; 23: 875–882. OS
704. Kawamoto R., Tomita H., Oka Y., Kodama A., Kamitani A. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern. Med.* 2005; 44: 1232–1238. OS
705. Cuspidi C., Meani S., Valerio C., Fusi V., Catini E., Sala C., Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J. Hypertens.* 2005; 23: 1589–1595. OS
706. Pepys M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 1805–1812. RV
707. Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet. Med.* 2004; 21: 810–817. RV
708. Mancia G., Bousquet P., Elghozi J.L., Esler M., Grassi G., Julius S., Reid J. Van, Zwieten P.A. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J. Hypertens.* 2007; 25 (5): 909–920. RV
709. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence report. National Institutes of Health. *Obes. Res.* 1998; 2 (supl. 6): 51S–209S. GL
710. Krauss R.M., Eckel R.H., Howard B., Appel L.J., Daniels S.R., Deckelbaum R.J., Erdman J.W. Jr, Kris-Etherton P., Goldberg I.J., Kotchen T.A., Lichtenstein A.H., Mitch W.E., Mullis R., Robinson K., Wylie-Rosett J., St Jeor S., Suttie J., Tribble D.L., Bazzarre T.L. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2284–2299. GL
711. Thompson P.D., Buchner D., Pina I.L., Balady G.J., Williams M.A., Marcus B.H., Berra K., Blair S.N., Costa F., Franklin B., Fletcher G.F., Gordon N.F., Pate R.R., Rodriguez B.L., Yancey A.K., Wenger N.K., American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity)). *Circulation* 2003; 107: 3109–3116. GL
712. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A., Nathan D.M., Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403. RT
713. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G., Valle T.T., Hamalainen H., Ilanne-Parikka P., Keinanen-Kiukkaanniemi S., Laakso M., Louheranta A., Rastas M., Salminen V., Uusitupa M., Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1343–1350. RT

714. Orchard T.J., Temprosa M., Goldberg R., Haffner S., Ratner R., Marcovina S., Fowler S., Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 611–619. RT
715. Pischon T., Sharma A.M. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes. Rev.* 2001; 2: 275–280. RV
716. Jacob S., Rett K., Henriksen E.J. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 1258–1265. RV
717. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G., Di Lenarda A., Hanrath P., Komajda M., Lubsen J., Lutiger B., Metra M., Remme W.J., Torp-Pedersen C., Scherhag A., Skene A., Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13. RT
718. Abuissa H., Jones P.G., Marso S.P., O'Keefe J.H. Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 821–826. MA
719. Rocchini A.P. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2000; 10: 287–294. RV
720. 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.
721. Zillich A.J., Garg J., Basu S., Bakris G.L., Carter B.L. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48: 219–224. MA
722. Van de Laar F.A., Lucassen P.L., Akkermans R.P., Van de Lisdonk E.H., De Grauw W.J. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD005061. RV
723. Kurtz T.W., Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J. Hypertens.* 2004; 22: 2253–2261. RV
724. Schupp M., Janke J., Clasen R., Unger T., Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor γ activity. *Circulation* 2004; 109: 2054–2057.
725. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein H.C., Yusuf S., Bosch J., Pogue J., Sheridan P., Dinccag N., Hanefeld M., Hoogwerf B., Laakso M., Mohan V., Shaw J., Zinman B., Holman R.R. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–1105. RT
726. Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J., Erdmann E., Massi-Benedetti M., Moules I.K., Skene A.M., Tan M.H., Lefebvre P.J., Murray G.D., Standl E., Wilcox R.G., Wilhelmsen L., Betteridge J., Birkeland K., Golay A., Heine R.J., Koranyi L., Laakso M., Morkan M., Norkus A., Pirags V., Podar T., Scheen A., Scherbaum W., Scherthaner G., Schmitz O., Skrha J., Smith U., Taton J., PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289. RT
727. Sarafidis P.A., Nilsson P.M. The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels — a systematic review. *Blood Press.* 2006; 15: 135–150. RV
728. Van Gaal L.F., Rissanen A.M., Scheen A.J., Ziegler O., Rossner S., RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389–1397. RT
729. Despres J.P., Golay A., Sjostrom L., Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2121–2134. RT
730. Pi-Sunyer F.X., Aronne L.J., Heshmati H.M., Devin J., Rosenstock J., RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 761–775. RT
731. Scheen A.J., Finer N., Hollander P., Jensen M.D., Van Gaal L.F., RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1160–1172. RT
732. ClinicalTrials.gov.CRESCENDO: comprehensive rimonabant evaluation study of cardiovascular endpoints and outcomes. December 2005: <http://clinicaltrials.gov/>. RT
733. Deedwania P., Barter P., Carmena R., Fruchart J.C., Grundy S.M., Haffner S., Kastelein J.J., LaRosa J.C., Schachner H., Shepherd J., Waters D.D. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; 368: 919–928. RT
734. Wing R.R., Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82 (1 suppl.): 222S–225S. RV
735. Cuspidi C., Macca G., Sampieri L., Michev I. Salerno M., Fusi V., Severgnini B., Meani S., Magrini F., Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19: 2063–2070. OS
736. Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A., Tisler A., Tkacova R., Niroumand M., Leung R.S., Bradley T.D. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19: 2271–2277. OS
737. Parati G., Ongaro G., Bonsignore M.R., Glavina F., Di Rienzo M., Mancia G. Sleep apnoea and hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002; 11: 201–214. RV
738. Narkiewicz K., Wolf J., Lopez-Jimenez F., Somers V.K. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr. Cardiol. Rep.* 2005; 7: 435–440. RV
739. Baguet J.P., Narkiewicz K., Mallion J.M. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J. Hypertens.* 2006; 24: 205–208. RV
740. Calhoun D.A. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2007; 9 (supl. 1): 19–24. RV
741. Saha C., Eckert G.J., Ambrosius W.T., Chun T.Y., Wagner M.A., Zhao Q., Pratt J.H. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 481–487. RT
742. Lane D.A., Shah S., Beevers D.G. Low-dose spironolactone in management of resistant hypertension: a surveillance study. *J. Hypertens.* 2007; 25: 891–894. OS

743. Eide I.K., Torjesen P.A., Drolsum A., Babovic A., Lilledahl N.P. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J. Hypertens.* 2004; 22: 2217–2226. OS
744. de Leeuw P.W., Kroon A.A., Scheffers I., Tordoir J., Schmidli J., Mohaupt M., Allemann Y., Jordan J., Engeli S., Liebeskind U., Luft F.C., Eckert S., Hansky B., Kieval R., Cody R., Rossing M., Irwin E., Peters T. Baroreflex hypertension therapy with a chronically implanted system: preliminary efficacy and safety results from the rheos debut-ht study in patients with resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2006; 24 (supl. 4): S300 (abstract).
745. Isles C.G. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy. W: Swales J.D. (red.). *Textbook of Hypertension.* Balckwell Scientific Publications, London 1994: 1233–1248. RV
746. Davis B.A., Crook J.E., Vestal R.E., Oates J.A. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301: 1273–1276. OS
747. Lip G.Y., Beevers M., Beevers G. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years' experience in a multiracial population in England. *J. Hypertens.* 1994; 12: 1297–1305. OS
748. Giese J. Acute hypertensive vascular disease, 2: Studies on vascular reaction patterns and permeability changes by means of vital microscopy and colloidal tracer technique. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1964; 62: 497–515. OS
749. Kincaid-Smith P., McMichael J., Murphy E.A. The clinical cause and pathology of hypertension with papilloedema. *Quart. J. Med.* 1958; 27: 117–154. OS
750. Isles C.G., Liu K.G., Boulton-Jones M., Cameron H., Lever A.F., Murray G., Robertson J.W.K. Factors influencing mortality in malignant hypertension. *J. Hypertens.* 1985; 3 (supl. 3): 405–407. OS
751. Lip G.Y., Beevers M., Beevers D.G. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J. Hypertens.* 1995; 13: 915–924. OS
752. Gotto A.M. Jr. Review of primary and secondary prevention trials with lovastatin, pravastatin, and simvastatin. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 34F–38F. RV
753. Clearfield M. Statins and the primary prevention of cardiovascular events. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2006; 8: 390–396. RV
754. Thavendiranathan P., Bagai A., Brookhart M.A., Choudhry N.K. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 2307–2313. MA
755. Gorelick P.B., Schneck M., Berglund L.F., Feinberg W., Goldstone J. Status of lipids as a risk factor for stroke. *Neuroepidemiol.* 1997; 16: 107–115. RV
756. Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22. RT
757. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., Bollen E.L., Buckley B.M., Cobbe S.M., Ford I., Gaw A., Hyland M., Jukema J.W., Kamper A.M., Macfarlane P.W., Meinders A.E., Norrie J., Packard C.J., Perry I.J., Stott D.J., Sweeney B.J., Twomey C., Westendorp R.G., PROSPER study group. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630. RT
758. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd, Goldstein L.B., Hennerici M., Rudolph A.E., Silleisen H., Simunovic L., Szarek M., Welch K.M., Zivin J.A. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 549–559. RT
759. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007. RT
760. Sever P.S., Dahlof 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., ASCOT investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT: LLA). *Lancet* 2003; 361: 1149–1158. RT
761. Borghi C., Dormi A., Veronesi M., Immordino V., Ambrosioni E. Use of lipid-lowering drugs and blood pressure control in patients with arterial hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2002; 4: 277–285. RV
762. Kosoglou T., Statkevich P., Johnson-Levonas A.O., Paolini J.F., Bergman A.J., Alton K.B. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin. Pharmacokinet.* 2005; 44: 467–494. RV
763. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86. MA
764. Zanchetti A., Hansson L., Dahlöf B., Julius S., Menard J., Warnold I., Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J. Hypertens.* 2002; 20: 2301–2307. CT
765. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M., Cimminiello C., Csiba L., Kaste M., Leys D., Matias-Guiu J., Rupprecht H.J. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331–337. RT
766. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M., Gordon D., Gaziano J.M., Manson J.E., Hennekens C.H., Buring J.E. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1293–1304. RT
767. Hayden M., Pignone M., Phillips C., Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 161–172. MA
768. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419. RV
769. Sanmuganathan P.S., Ghahramani P., Jackson P.R., Wallis E.J., Ramsay L.E. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001; 85: 265–271. MA
770. Zanchetti A., Hansson L., Leonetti G., Rahn K.H., Rulope L., Warnold I., Wedel H. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1015–1022. RT
771. Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T., Pyörälä K., Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 229–234. OS

772. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444. OS
773. Knowler W.C., Sartor G., Melander A., Schersten B. Glucose tolerance and mortality, including a substudy of tolbutamide treatment. *Diabetologia* 1997; 40: 680–686. OS
774. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E., Wofford M.R., Brancati F.L. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 905–912. OS
775. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853. RT
776. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R., Hanefeld M., Karasik A., Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOPNIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486–494. RT
777. 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. RT
778. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986. RT
779. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y., Genuth S.M., Lachin J.M., Orchard T.J., Raskin P., Zinman B., Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2643–2653. CT
780. Balkau B., Shipley M., Jarrett R.J., Pyörälä K., Pyörälä M., Forhan A., Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360–367. OS
781. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 1999; 16: 716–730. GL
782. ADVANCE trial study group Rationale and design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation.* *J. Hypertens.* 2001; 19 (supl.): S21–S28. RT
783. Campos C., Segura J., Rodicio J.L. Investigations in secondary hypertension: renal disease. W: Zanchetti A., Hansson L., Rodicio J.L. (red.). *Hypertension.* McGraw Hill International, London 2001: 119–126. RV
784. Keane W.F., Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 1004–1010. GL
785. Köler H., Wandel E., Brunck B. Acanthocyturia — a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int.* 1991; 40: 115–120. OS
786. Elliott W.J., Secondary hypertension: renovascular hypertension. W: Black H., Elliott W.G. (red.). *Hypertension: a Companion to Braunwald's Heart Disease.* Saunders Elsevier 2007: 93–105. RV
787. Safian R.D., Textor S.C. Renal-artery stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 431–442. RV
788. Krumme W., Blum U., Schwertfeger E., Flügel P., Hölstin F., Schollmeyer P., Rump L.C. Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int.* 1996; 50: 1288–1292. OS
789. Vasbinder B.G.C., Nelemans P.J., Kessels A.G.H., Kroon A.A., De Leeuw P.W., van Engelshoven J.M.A. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 401–411. MA
790. Bruce G.H. Intervention for renal artery stenosis: endovascular and surgical roles. *J. Hypertens.* 2005; 23 (supl. 3): S23–S29. RV
791. Aurell M., Jensen G. Treatment of renovascular hypertension. *Nephron* 1997; 75: 373–383. RV
792. Plouin P.F., Chatellier G., Darne B., Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group.* *Hypertension* 1998; 31: 823–829. RT
793. Webster J., Marshall F., Abdalla M., Dominiczak A., Edwards R., Isles C.G., Loose H., Main J., Padfield P., Russell I.T., Walker B., Watson M., Wilkinson R. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs. continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. *Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group.* *J. Hum. Hypertens.* 1998; 12: 329–335. OS
794. van Jaarsveld B.C., Krijnen P., Pieterman H., Derckx F.H., Deinum J., Postma C.T., Dees A., Woittiez A.J., Bartelink A.K., Man in 't Veld A.J., Schalekamp M.A. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. *Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group.* *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1007–1014. OS
795. Nordmann A.J., Woo K., Parkes R., Logan A.G. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Med.* 2003; 114: 44–50. MA
796. Reisch N., Peczkowska M., Januszewicz A., Neumann H.P. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J. Hypertens.* 2006; 24: 2331–2339. RV
797. Sawka A.M., Jaeschke R., Singh R.J., Young W.F. Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 553–558. OS
798. Bravo E.L. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Rev.* 1994; 15: 356–368. RV
799. Goldstein D.S., Eisenhofer G., Flynn J.A., Wand G., Pacak K. Diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2004; 43: 907–910. RV
800. Sjöberg R.J., Simic K.J., Kidd G.S. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 1193–1197. RV
801. Ilias I., Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 479–491. RV
802. Gimm O., Koch C.A., Januszewicz A., Opocher G., Neumann H.P. The genetic basis of pheochromocytoma. *Front. Horm. Res.* 2004; 31: 45–60. RV

803. Rossi G.P., Bernini G., Caliumi C., Desideri G., Fabris B., Ferri C., Ganzaroli C., Giacchetti G., Letizia C., Maccario M., Mallamaci F., Mannelli M., Mattarello M.J., Moretti A., Palumbo G., Parenti G., Porteri E., Semplicini A., Rizzoni D., Rossi E., Boscaro M., Pessina A.C., Mantero F., PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 2293–2300. OS
804. Stowasser M., Gordon R.D., Gunasekera T.G., Cowley D.C., Ward G., Archibald C., Smithers B.M. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2003; 21: 2149–2157. OS
805. Bravo E.L., Tarazi R.C., Dustan H.P., Fouad F.M., Textor S.C., Gifford R.W., Vidt D.G. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am. J. Med.* 1983; 74: 641–651. RV
806. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1828–1834. RV
807. Kaplan N.M. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J. Hypertens.* 2004; 22: 863–869. RV
808. Gordon R.D., Stowasser M., Tunny T.J., Klemm S.A., Rutherford J.C. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1994; 21: 315–318. OS
809. Lins P.E., Adamson U. Plasma aldosterone-plasma renin activity ratio. A simple test to identify patients with primary aldosteronism. *Acta Endocrinol.* 1986; 113: 564–569. OS
810. Pimenta E., Calhoun D.A. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *J. Clin. Hypertens.* 2006; 8: 887–893. RV
811. Phillips J.L., Walther M.M., Pezzullo J.C., Rayford W., Choyke P.L., Berman A.A., Linehan W.M., Doppman J.L., Gill J.R. Jr. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 4526–4533. OS
812. Bravo E.L. Secondary hypertension: mineralocorticoid excess states. W: Black H.R., Elliott W.J. (red.). *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart diseases.* Saunders-Elsevier, Amsterdam 2007: 106–118. RV
813. Krum H., Gilbert R.E. Novel therapies blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in the management of hypertension and related disorders. *J. Hypertens.* 2007; 25: 25–35. RV
814. Newell-Price J., Bertagna X., Grossman A.B., Nieman L.K. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367: 1605–1617. RV
815. Findling J.W., Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 3746–3753. RV
816. Strollo P.J. Jr, Rogers R.M. Obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 99–104. RV
817. Lavie P., Herer P., Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br. Med. J.* 2000; 320: 479–482. OS
818. Grote L., Ploch T., Heitmann J., Knaack L., Penzel T., Peter J.H. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1875–1882. OS
819. Parati G., Bilo G., Lombardi C., Mancia G. Secondary hypertension: sleep apnea. W: Black H.R., Elliott W.J. (red.). *Hypertension: A companion to Braunwald's Heart diseases.* Saunders-Elsevier, Amsterdam 2007: 134–143. RV
820. Australian National Health and Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Fall in blood pressure with modest reduction in dietary salt intake in mild hypertension. *Lancet* 1989; i: 399–402. RT
821. Port K., Palm K., Viigimaa M. Daily usage and efficiency of remote home monitoring in hypertensive patients over a one-year period. *J. Telemed. Telecare* 2005; 11 (supl. 1): 34–36. OS
822. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Whelton P.K., He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J. Hypertens.* 2004; 22: 11–19. RV
823. Burt V.L., Cutler J.A., Higgins M., Horan M.J., Labarthe D., Whelton P., Brown C., Roccella E.J. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26: 60–69. OS
824. Amar J., Chamontin B., Genes N., Cantet C., Salvador M., Cambou J.P. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J. Hypertens.* 2003; 21: 1199–1205. OS
825. Mancia G., Ambrosioni E., Agabiti-Rosei E., Leonetti G., Trimarco B., Volpe M. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the ForLife study. *J. Hypertens.* 2005; 23: 1575–1581. OS