

# Nadciśnienie tętnicze a niewydolność serca

## Hypertension and heart failure

Enrico Agabiti Rosei<sup>1</sup>, Maria Lorenza Muiesan<sup>1</sup>, Wolfgang Kiowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Medica, University Hospital, Brescia, Włochy

<sup>2</sup>Cardiovascular Center and Foundation Zürich, Klinik Im Park, Zurych, Szwajcaria

Przedrukowano za zgodą z: *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2007*; 8: No. 30

### EPIDEMIOLOGIA

Obserwuje się stały wzrost liczby zachorowań i zgonów spowodowanych zastoinową niewydolnością serca (CHF, *congestive heart failure*). Niewydolność serca wciąż jest powszechną przyczyną przedwczesnych zgonów [1].

Nadciśnienie tętnicze to najważniejszy poddający się modyfikacji czynnik ryzyka w niewydolności serca [2] i zwiększający ryzyko jej wystąpienia niezależnie od wieku. Przeprowadzone analizy wykazały, że osoby w wieku 40 lat i starsze, u których stwierdzono podwyższone ciśnienie tętnicze ( $\geq 140$  i/lub  $90$  mm Hg), są obciążone 2 razy wyższym ryzykiem rozwoju niewydolności serca niż osoby, u których ciśnienie tętnicze jest niższe od  $140/90$  mm Hg. Na podstawie dostępnych danych obliczono również, że ryzyko wystąpienia CHF u pacjentów, u których nie stwierdzono zawału serca, wynosi 1 na 9 chorych w przypadku mężczyzn i 1 na 6 w przypadku kobiet, co uwydatnia

fakt, że ryzyko to jest w dużym stopniu związane z nadciśnieniem tętniczym. W najnowszych badaniach *Framingham* z 2003 roku udowodniono, że tylko 25% chorych z niewydolnością serca przeżyło zawał serca, a u około 75% pacjentów stwierdzono w wywiadzie nadciśnienie tętnicze. Zaobserwowano istotny związek między wartością ciśnienia skurczowego i/lub ciśnienia tętna a częstością niewydolności serca [3]. Jak dowiodły analizy przeprowadzone w Szwecji w grupie starszych mężczyzn bez dodatkowych obciążeń, oprócz wartości ciśnienia podczas wizyty pacjenta w gabinecie lekarskim oraz innych przyjętych czynników ryzyka, dodatkowym była wartość nocnego ciśnienia tętniczego [4].

U chorych w ostrej fazie zawału serca wystąpienie nadciśnienia w okresie poprzedzającym incydent wieńcowy zwiększa ryzyko rozwoju niewydolności serca, którego stopień zależy od wieku, aktywacji neurohormonalnej oraz od wczesnego etapu przebudowy lewej komory [5].

Mimo stwierdzonych pozytywnych efektów leczenia hipotensyjnego w przypadku skurczowej niewydolności serca, w ostatnich latach można zaobserwować stały wzrost zachorowalności i śmiertelności spowodowanej przez CHF [6, 7]. Zjawi-

sko to może być również konsekwencją dysfunkcji rozkurczowej (tj. osłabienia relaksacji i napełniania komory). W rzeczywistości u około połowy pacjentów z klinicznymi objawami CHF można stwierdzić prawidłową frakcję wyrzutową i wyraźne osłabienie czynności rozkurczowej [6] (tab. 1).

### MECHANIZMY

Nadciśnienie tętnicze może bezpośrednio prowadzić do rozwoju CHF jako pojedynczy czynnik lub w połączeniu z obciążeniem hemodynamicznym, zmniejszoną kurczliwością miokardium, niekorzystną przebudową lewej komory oraz jej przerostem, upośledzeniem mikrokrążenia wieńcowego ze zmianami w wieńcowym przepływie krwi, a także zwłóknieniem komory. W przypadku przewlekłego przeciążenia ciśnieniowego obserwuje się równoległe zwiększanie ilości sarkomerów i przyrost objętości miocytów, co z kolei zwiększa grubość ściany oraz przyspiesza rozwój koncentrycznego remodelingu lub przerostu [7]. Przerost miocytów powoduje również apoptozę, odkładanie się kolagenu i zwłóknienie komory. Wiele hormonów, między innymi angiotensyna II i aldosteron, cytokiny, takie jak transformujący czynnik wzrostu  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ , *transforming growth factor  $\beta_1$* ), oraz czynniki

#### Adres do korespondencji:

Prof. Enrico Agabiti Rosei  
Dept of Medical and Surgical Sciences  
Clinica Medica, University of Brescia  
Spedali Civili, 25100 Brescia, Italy  
e-mail: agabiti@med.unibs.it

Copyright © by *European Society of Hypertension*  
Tłumaczenie: Agnieszka Syska  
Wydanie polskie: „Via Medica sp. z o. o.” sp.k.

**Tabela 1. Charakterystyka pacjentów ze skurczową i rozkurczową niewydolnością serca**

| Charakterystyka                | Rozkurczowa niewydolność serca                                   | Skurczowa niewydolność serca                             |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Wiek                           | Często starsi pacjenci                                           | Pacjenci w każdym wieku, najczęściej między 50. a 70 rż. |
| Płeć                           | Często kobiety                                                   | Częściej mężczyźni                                       |
| Frakcja wyrzutowa lewej komory | Zachowana lub w normie; ok. 40% lub więcej                       | Obniżona przeciętnie do 40% lub poniżej                  |
| Wielkość jamy lewej komory     | Zwykle w normie, często z koncentrycznym przerostem lewej komory | Zwykle powiększona                                       |
| Przerost lewej komory w EKG    | Zwykle obecny                                                    | Czasami obecny                                           |
| RTG klatki piersiowej          | Zastój z powiększeniem sylwetki serca lub bez                    | Przekrwienie i powiększenie sylwetki serca               |
| Rytm cwałowy                   | IV ton serca                                                     | III ton serca                                            |

wzrostu, takie jak insulinyowy czynnik wzrostu, wykazuje działanie profibrotyczne i wzmacnia zwłóknienie okołonaczyniowe i śródmiąższowe. Zwyrodnienie miocytów, obumieranie komórek oraz zastępcze lub naprawcze zwłóknienie prowadzą do nieodwracalnego uszkodzenia miokardium.

Dodatkowo, nadciśnienie tętnicze jest głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia zmian miażdżycowych w obrębie nasierdziowych tętnic wieńcowych oraz choroby wieńcowej, która stanowi kolejny, istotny czynnik ryzyka rozwoju niewydolności serca [8].

### OBJAWY KLINICZNE

Zgodnie z przewidywaniami, bezobjawowa dysfunkcja skurczowa i rozkurczowa są bardziej rozpowszechnione niż zaburzenia objawowe [9]. U wielu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym spoczynkowa funkcja lewej komory często pozostaje w normie. Natomiast podczas wysiłku obserwuje się zmniejszenie frakcji wyrzutowej, zwłaszcza u osób z przerostem koncentrycznym lub z przerostem ekscentrycznym i otyło-

ścią. Zastosowanie bardziej fizjologicznego wskaźnika frakcji skracania włókien środkowej warstwy miokardium pozwoliło na stwierdzenie, że czynność środkowej warstwy mięśnia lewej komory jest obniżona w stanie spoczynku u około 15–20% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W przypadku 3–4% chorych z nadciśnieniem można rozpoznać bezobjawową dysfunkcję jamy lewej komory (oceniając na podstawie frakcji wyrzutowej), zwiększającą ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

U wielu pacjentów diagnoza jest stawiana w momencie pojawienia się typowych objawów niewydolności serca, z dusznością spoczynkową lub podczas wysiłku, będącą rezultatem zwiększonego ciśnienia w naczyniach włosowatych płuc oraz zastój krwi w płucach [10]. Chorzy z dysfunkcją rozkurczową źle znoszą tachykardię oraz gwałtowne zmiany ciśnienia tętniczego. Incydent migotania przedsionków może spowodować zmniejszenie pojemności minutowej serca oraz zastój krwi w płucach.

Regresja przerostu lewej komory (LVH, *left ventricular hypertrophy*) u osób

z nadciśnieniem tętniczym wiąże się z poprawą czynności skurczowej włókien środkowej warstwy mięśnia lewej komory, poprawą relaksacji rozkurczowej i parametrów napełniania oraz ze zmniejszeniem częstości napadów migotania przedsionków. Co ważniejsze, udowodniono, że regresja LVH wpływa na polepszenie rokowania sercowo-naczyniowego, a w szczególności ogranicza liczbę przypadków niewydolności serca, czego dowiedziono w badaniach *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)* [11] i *Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE)* [12, 13].

### DIAGNOSTYKA

Obecność LVH i/lub zaburzeń rytmu serca można wykazać w badaniu elektrokardiograficznym, którego koszt jest niewielki. Echokardiografia jest znacznie czulszym badaniem umożliwiającym wykrycie przerostu lewej komory. Może także dostarczyć informacji dotyczących geometrii lewej komory oraz czynności skurczowej — również w obrębie środkowej warstwy miokardium. Echokardiografię dopplerowską z analizą przepływu przez zastawkę mitralną, w zestawieniu z napływem żylnym z płuc, można stosować w diagnostyce dysfunkcji rozkurczowej. Inne nowoczesne technologie wykorzystywane w echokardiografii, takie jak dopler tkankowy, w mniejszym stopniu zależą od wielkości obciążenia serca i mogą być bardziej dokładne w przypadku rozpoznawania dysfunkcji rozkurczowej [14].

Kolejnym narzędziem służącym do badania niewydolności serca jest pomiar stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP, *brain natriuretic peptide*) w osoczu. Wzrost napięcia ścian lewej komory aktywuje

transkrypcję i uwalnianie BNP, którego stężenie można zmierzyć w osoczu pacjentów z dysfunkcją skurczową i/lub rozkurczową. Wzrost wartości tego parametru nie pozwala jednak na odróżnienie dysfunkcji skurczowej od rozkurczowej. Wyniki badań wskazują, że u chorych z objawami niewydolności serca, u których zachowana jest czynność skurczowa lewej komory, osoczowe stężenie BNP przekracza 57 pg/ml i umożliwia rozpoznanie zaburzeń czynności rozkurczowej z 10-procentową mocą predykcyjną, co potwierdzono w badaniu echokardiograficznym.

## LECZENIE

W większości wcześniejszych randomizowanych badań klinicznych, których celem była ocena skuteczności leków hipotensyjnych, wykazy-

wano ich korzystny wpływ na zapobieganie skurczowej niewydolności serca, a tym samym — na poprawę przeżycia pacjentów [15]. Skuteczność terapii hipotensyjnej potwierdza fakt, że stale podwyższone ciśnienie tętnicze w znacznym stopniu przyczynia się do powstania i rozwoju CHF [16]. W badaniu *United Kingdom Prospective Diabets Study* (UKPDS) istotne zmniejszenie częstości niewydolności serca wiązało się z obniżeniem ciśnienia tętniczego (12-proc. spadek częstości niewydolności serca w przypadku obniżenia ciśnienia skurczowego o 10 mm Hg) [17].

Metaanaliza wyników uzyskanych w większych randomizowanych badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów z nadciśnieniem dowiodła jednak, że obniżenie częstości CHF zależy nie tylko od stopnia zmniejsze-

nia ciśnienia tętniczego, ale również od rodzaju stosowanych leków [18].

Z jednej strony, pod względem zapobiegania niewydolności serca diuretyki i  $\beta$ -adrenolityki wykazywały skuteczność podobną do skuteczności inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Diuretyki, leki  $\beta$ -adrenolityczne i inhibitory ACE okazały się również bardziej skuteczne niż antagonisty wapnia [18]. Korzystny wpływ antagonistów receptora angiotensyny II na zmniejszanie liczby przypadków niewydolności serca u chorych na cukrzycę z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym i cechami niewydolności nerek (*Reduction in Endpoints in Patients with non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan* [RENAAL], *Irbesartan* [Avapro®] *in Diabetic Nephropathy Trial* [IDNT]) lub LVH (LIFE) [19] (tab. 2)

**Tabela 2. Wpływ inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów wapnia i antagonistów receptora angiotensyny II oraz placebo i leczenia hipotensyjnego, opartego na różnych rodzajach leków, na ryzyko wystąpienia niewydolności serca. Zmodyfikowano na podstawie [18]**

|                | Grupa leków                                  | Porównanie                                     | Ryzyko względne (95% CI) |
|----------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------|
| Brak cukrzycy  | Inhibitor konwertazy angiotensyny            | Placebo                                        | 0,78 (0,62–0,98)         |
| Cukrzyca       | Inhibitor konwertazy angiotensyny            | Placebo                                        | 0,88 (0,67–1,16)         |
| <b>Ogólnie</b> | <b>Inhibitor konwertazy angiotensyny</b>     | <b>Placebo</b>                                 | <b>0,82 (0,69–0,98)</b>  |
| Brak cukrzycy  | Antagonista wapnia                           | Placebo                                        | 1,07 (0,43–2,62)         |
| Cukrzyca       | Antagonista wapnia                           | Placebo                                        | 1,29 (0,97–1,72)         |
| <b>Ogólnie</b> | <b>Antagonista wapnia</b>                    | <b>Placebo</b>                                 | <b>0,99 (0,53–1,86)</b>  |
| Brak cukrzycy  | Inhibitor konwertazy angiotensyny            | Diuretyk/ $\beta$ -adrenolityk                 | 1,09 (0,95–1,25)         |
| Cukrzyca       | Inhibitor konwertazy angiotensyny            | Diuretyk/ $\beta$ -adrenolityk                 | 0,94 (0,55–1,59)         |
| <b>Ogólnie</b> | <b>Inhibitor konwertazy angiotensyny</b>     | <b>Diuretyk/<math>\beta</math>-adrenolityk</b> | <b>1,07 (0,96–1,20)</b>  |
| Brak cukrzycy  | Antagonista wapnia                           | Diuretyk/ $\beta$ -adrenolityk                 | 1,33 (1,16–1,52)         |
| Cukrzyca       | Antagonista wapnia                           | Diuretyk/ $\beta$ -adrenolityk                 | 1,09 (1,01–1,61)         |
| <b>Ogólnie</b> | <b>Antagonista wapnia</b>                    | <b>Diuretyk/<math>\beta</math>-adrenolityk</b> | <b>1,09 (1,01–1,61)</b>  |
| Brak cukrzycy  | Inhibitor konwertazy angiotensyny            | Antagonista wapnia                             | 0,86 (0,73–1,01)         |
| Cukrzyca       | Inhibitor konwertazy angiotensyny            | Antagonista wapnia                             | 0,92 (0,67–1,27)         |
| <b>Ogólnie</b> | <b>Inhibitor konwertazy angiotensyny</b>     | <b>Antagonista wapnia</b>                      | <b>0,84 (0,75–0,95)</b>  |
| Brak cukrzycy  | Antagonista receptora angiotensyny II        | Inne                                           | 1,13 (0,87–1,46)         |
| Cukrzyca       | Antagonista receptora angiotensyny II        | Inne                                           | 0,70 (0,59–0,83)         |
| <b>Ogólnie</b> | <b>Antagonista receptora angiotensyny II</b> | <b>Inne</b>                                    | <b>0,79 (0,66–0,95)*</b> |

\*Istnieje różnica w zakresie skuteczności danego leczenia między grupami pacjentów z cukrzycą oraz bez tego schorzenia, przy czym nieprawdopodobne jest, by była ona przypadkowa; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

był bardziej zaznaczony niż w przypadku stosowania diuretyków,  $\beta$ -adrenolityków i antagonistów wapnia.

Z drugiej strony, podczas badania *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* [20] objawy niewydolności serca nasiliły się u pacjentów, których metodą randomizacji przedzielono do grupy leczonej inhibitorami ACE lub antagonistami wapnia. Wynikało to prawdopodobnie z faktu, że poprzednią terapię, w trakcie której stosowano diuretyki, przerwano w momencie wdrożenia nowej terapii. Dodatkowo, mimo znacznych różnic w zakresie częstości niewydolności serca, wskaźnik śmiertelności spowodowanej tą chorobą nie różnił się w grupach poddanych terapii różnymi grupami leków przeciwnadciśnieniowych.

Wyniki badania *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE)* [21] wskazują natomiast na zmniejszenie częstości niewydolności serca wśród pacjentów otrzymujących walsartan w stosunku do grupy chorych poddanych terapii amlodipiną dopiero po 3 latach leczenia. U osób z chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym kontrola ciśnienia jest szczególnie istotna przy zapobieganiu niewydolności serca. Zgodnie z danymi uzyskanymi w badaniu *Actinomycin eluting stent improves outcomes by reducing neointimal hyperplasia a coronary disease trial investigating outcome with nifedipine GITS (ACTION)* [22] nifedipina GITS może się przyczyniać do ograniczenia liczby nowych przypadków niewydolności serca u wszystkich pacjentów (-29%), a w znacznie większym stopniu — w grupie chorych z nadciśnieniem (-38%).

Celem leczenia przeciwnadciśnieniowego zapobiegającego niewydolności serca powinna być nie tylko kontrola ciśnienia tętniczego, ale również regresja LVH, zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, a także zmian strukturalnych w mikrokrążeniu oraz zapobieganie włóknieniu. Inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensyny II znacznie skuteczniej wpływają na regresję LVH i zmiany strukturalne mniejszych naczyń. Mogą wykazywać również korzystne działanie na odwracanie zwłóknienia miokardium [23].

Ze względu na brak systematycznych pomiarów ciśnienia tętniczego zaledwie w kilku badaniach oceniano efekt obniżania ciśnienia u pacjentów z niewydolnością serca. W badaniu *Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)* [24] jednoznacznie wykazano korzystny wpływ leczenia chorych z nadciśnieniem inhibitorami ACE w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, co było porównywalne z wynikami uzyskanymi w grupie pacjentów z prawidłowym ciśnieniem.

Określony sposób leczenia nadciśnienia tętniczego w niewydolności serca może zależeć od rodzaju niewydolności — skurczowej lub rozkurczowej. W przypadku dysfunkcji skurczowej celem terapii hipotensyjnej jest zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, poprawa czynności lewej komory oraz kontrola objawów płucnego i ogólnoustrojowego zastoju krwi. W przypadku dysfunkcji rozkurczowej głównym zadaniem jest obniżenie ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca oraz kontrola homeostazy płynowej i zapobieganie niedokrwieniu mięśnia sercowego. Na podstawie wyników

badania *Candesartan in Heart Failure - Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)* [25] stwierdzono, że wśród chorych z dysfunkcją rozkurczową leczonych candesartanem wskaźnik hospitalizacji spowodowanych niewydolnością serca był istotnie niższy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Różnice w zakresie częstości zgonów wywołanych incydentami sercowo-naczyniowymi nie były istotne statystycznie. Celem kolejnego badania (*I-Preserve*) będzie ocena skuteczności antagonisty receptora angiotensyny II (irbesartanu) u pacjentów z dysfunkcją rozkurczową.

W 7. edycji w Wytycznych *Joint National Committee* [26] sugeruje się, że obniżenie ciśnienia tętniczego ma pozytywne skutki u wszystkich pacjentów z niewydolnością serca. Mimo że wartości ciśnienia docelowego nie są sprecyzowane, dla chorych korzystne jest ciśnienie między 110 a 130 mm Hg.

W europejskich wytycznych dotyczących nadciśnienia tętniczego zaleca się jego leczenie u osób z niewydolnością serca, z którą często współwystępuje choroba wieńcowa oraz migotanie przedsionków. W wytycznych tych sugeruje się również, aby kierować się zasadami określającymi terapię niewydolności serca i tym samym wdrażać leki hipotensyjne, które jednocześnie stosuje się w chorobach współistniejących [27, 28]. Można podawać inhibitory ACE, antagonistów receptora angiotensyny II, diuretyki,  $\beta$ -adrenolityki i antagonistów receptora aldosteronu. Alfa-adrenolityki i antagoniści wapnia w połączeniu z innymi lekami mogą służyć osiągnięciu docelowej wartości ciśnienia, utrzymującego się poniżej 130/80 mm Hg.

## PIŚMIENNICTWO

1. Krum H., Gilbert R. Demographics and concomitant disorders in heart failure. *Lancet* 2003; 362: 147–158.
2. Kazzam E., Ghurbana B.A., Obineche E.N., Nicholls M.G. Hypertension — still an important cause of heart failure? *J. Hum. Hypertens.* 2005; 19: 267–275.
3. Lloyd-Jones D., Larson M., Leip E.P. i wsp. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106: 3068–3072.
4. Ingelsson E., Björklund-Bodegard K., Lind L., Arnlöv J., Sundström J. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006; 295: 2859–2866.
5. Richards A.M., Nicholls G., Troughton R.W. i wsp. Antecedent hypertension and heart failure after myocardial infarction. *JACC* 2002; 39: 1182–1188.
6. Vasan R.S., Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure: a clinical mechanistic overview. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 1789–1796.
7. Agabiti Rosei E., Muiesan M.L. Hypertension and the heart: from left ventricular hypertrophy to ischemia to congestive heart failure. W: Birkenhager W.H., Robertson J.I.S., Zanchetti A. (red.). Handbook of hypertension. Tom 22. Elsevier, Amsterdam 2004: 339–366.
8. He J., Ogden L.G., Bazzano L.A., Vuttupuri S., Loria C., Whelton P.K. Risk factors for congestive heart failure in US men and women. NHANES I epidemiological follow-up study. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 996–1002.
9. Redfield M.N., Jacobsen S.J., Burnett J.C. i wsp. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194–202.
10. Bhatia S., Tu J., Lee D. i wsp. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 260–269.
11. Lonn E., Shaikholeslami R., Yi Q. i wsp. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 2200–2206.
12. Okin P., Harris K., Jern S., Kjeldsen S.E., Edelman J., Dahlöf B.; for the LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by both Cornell voltage-duration product and Sokolow-Lyon voltage criteria during antihypertensive therapy is associated with decreased incidence of new-onset congestive heart failure: The Life Study. *Circulation* 2006 [abstrakt].
13. Okin P.M., Devereux R.B., Nieminen M.S. i wsp.; LIFE Study Investigators. Electrocardiographic strain pattern and prediction of new-onset congestive heart failure in hypertensive patients: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) study. *Circulation* 2006; 113: 67–73.
14. Quinones M.A. Assessment of diastolic function. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2005; 47: 340–355.
15. Moser M., Hebert P.R. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1214–1218.
16. 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.
17. Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A. i wsp. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–419.
18. Turnbull F., Neal B., Alqert C. i wsp.; for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1410–1419.
19. Carr A.A., Kowey P.R., Devereux R.B. i wsp. Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 1530–1536.
20. 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.
21. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M.; for the VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
22. 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.
23. Agabiti Rosei E., Muiesan M.L., Rizzoni D. Angiotensin II antagonists and protection against subclinical cardiac and vascular damage. W: Mancia G. (red.). Angiotensin II receptors antagonists. Wyd. 2. 2006: 111–126.
24. Kostis J.B. The effect of enalapril on mortal and morbid events in patients with hypertension and left ventricular dysfunction. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 909–914.
25. Hermann F., Ruschitzka F.T., Schiffrin E.L. Clinical trials report. CHARM-Preserved Trial. *Curr. Hypertens. Rep.* 2004; 6: 48–50.
26. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
27. Zanchetti A., Cifková R., Fagard R. i wsp. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
28. Mistry N., Westheim A., Kjeldsen S.E. Treatment of hypertension in patients with congestive cardiac failure. *Heart Fail. Monit.* 2006; 5: 38–43.