



European Society of Hypertension



Hrvatsko društvo za hipertenziju



Hrvatsko kardiološko društvo

**EUROPSKO DRUŠTVO ZA HIPERTENZIJU
EUROPSKO KARDIOLOŠKO DRUŠTVO**

2007.

**Smjernice za dijagnosticiranje
i liječenje arterijske hipertenzije**

Cjeloviti tekst

**ESH-ESC
Odbor za smjernice**

UVODNE NAPOMENE HRVATSKOM PRIJEVODU SMJERNICA 2007.

Četiri godine nakon što su zajednički pripremili smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije, Europsko društvo za hipertenziju i Europsko kardiološko društvo ove su godine objavili nove smjernice s dodacima i nadopunama ponovo na činjenično utemeljenoj medicinskoj struci i znanosti. Već kod objavljivanja ranijih smjernica bilo je sumnji o tome koliko takav opsežan članak može biti od praktične koristi, te koliko može pomoći prilikom novih istraživanja i studija. Možda je podatak kako su smjernice iz 2003. godine bile najcitiraniji medicinski članak u zadnje dvije godine najbolja potvrda o vrijednosti i važnosti tog teksta.

U smjernice iz 2007. godine unijeto je nekoliko preciznijih dodataka, ali je još naglašeniji individualan pristup i procjena ukupnoga kardiovaskularnog rizika, te je posebna pažnja posvećena bubrežnoj bolesti. Kao niti prethodne, tako niti ove smjernice nisu zapovjedne, nego savjetodavne i traže već prilikom čitanja aktivan pristup čitatelja. Kada će liječnici tražiti pomoć i savjet za liječenje svog bolesnika morat će čitajući smjernice aktivno sudjelovati. I ponovo, kao i ranije niti ove nisu sveobuhvatne i postoje neki dijelovi koji nisu do kraja precizno razrađeni, no kao nadopuna njima postoje stručni i znanstveni bilteni koji se redovito i periodički objavljuju (*ESH Scientific Letters*) i dostupni su na web stranicama navedenim na poledini ovog prijevoda.

Ove smjernice zajedno prevode Hrvatsko društvo za hipertenziju i Hrvatsko kardiološko društvo i time pratimo trend naše dvije krovne europske udruge. I na taj način pokazujemo kako pristup hipertoničaru nikako ne smije biti simplificiran, te usmjeren samo na snižavanja milimetara žive, nego mora biti usredotočen na ukupno smanjivanje kardiovaskularnog i bubrežnog rizika. Sa snižavanjem toga rizika mora se započeti rano, te je tako jedan od prijedloga ovih smjernica koji će sigurno donijeti korist, ali i neke dijaloge, da se mlađim osobama ukupni rizik odredi na temelju procjene relativnog, a ne apsolutnog rizika.

Kod prevođenja smjernica vodili smo se istim načelom kao i prije tri godine, te se i ovom prilikom ispričavamo što jezična čistoća nije uvijek bila na prvom mjestu. S obzirom kako je cijeli ovaj posao, kao i ranije, obavljen volonterski vjerujemo kako nećete zamjeriti i neke tiskarske greške koje su nam se mogle potkrasti. Osim vremena i truda koji je Odbor za pripremu hrvatskoga prijevoda uložio u prijevod i pripremu, za tiskanje su potrebna materijalna sredstva koja smo, kao i 2003. godine, dobili ljubaznošću tvrtke *GlaxoSmithKline*.

Na koncu, mislimo kako će ove smjernice donijeti novi boljitak našim bolesnicima i pomoći nam u nastojanjima da poboljšamo kontrolu arterijske hipertenzije i time smanjimo kardiovaskularni pobol i smrtnost, ali isto tako i broj bolesnika u terminalnoj bubrežnoj bolesti.

Zagreb, prosinac, 2007.

Prof.dr. Duško Kuzmanić
Predsjednik
Hrvatskog društva
za hipertenziju

Prof.dr. Davor Miličić
Predsjednik
Hrvatskog
kardiološkog društva

Doc.dr. Bojan Jelaković
Odbor za
prijevod smjernica

UVODNE NAPOMENE HRVATSKOM PRIJEVDU SMJERNICA 2004.

U proteklih par godina završeno je nekoliko velikih epidemioloških i interventnih istraživanja koja su unekoliko promijenila definiciju arterijske hipertenzije, ali i unijela određene novine u pristupu bolesnicima s povišenim arterijskim tlakom i načinu liječenja. Prošle godine su prvi put zajedno članovi Europskoga društva za hipertenziju i Europskoga kardiološkog društva osnovali zajednički Odbor za smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije koji je pripremio smjernice koje su naročito prilagođene europskim populacijama. Kako je primarni cilj ovog Odbora educirati, a ne samo određivati kruta pravila (koja se ionako u svakodnevnom radu teško poštuju), i naša je želja bila što više ih približiti svim našim liječnicima, te smo ih u skladu s preporukama Europskoga društva za hipertenziju i Europskoga kardiološkog društva preveli u cijelosti. Svima je jasno kako to nije garancija da će taj korak sam po sebi poboljšati zbrinjavanje bolesnika s povišenim vrijednostima arterijskog tlaka, ali će, nadamo se, pridonijeti smanjenju zjapa koji postoji između znanstveno dokumentiranih činjenica i svakodnevne primjene novih spoznaja. Također treba napomenuti da su prošle i ove godine osim Europskoga društva za hipertenziju i Europskoga kardiološkog društva svoje viđenje pristupa hipertoničarima prenijela i brojna druga društva kao npr. američko, britansko, kanadsko itd, koja se međusobno u suštini bitnije ne razlikuju. Uz temelj koji nam daju smjernice Europskoga društva za hipertenziju i Europskoga kardiološkog društva dodatne korisne informacije u svakodnevnom radu moći će se dobiti i od tih društava. Naime, niti jedne smjernice nisu posve sveobuhvatne, pa tako niti u ovima, pomalo iznenađujuće, na primjer nije navedeno kako pristupiti bolesniku s hipertenzivnom krizom.

Prijevod smjernica je zahtjevan posao i često otvara dvoumice. Upravo kao što su i autori smjernica nastojali prezentirati stručni pristup hipertoničarima fleksibilno, tako smo i mi prilikom prevođenja uzeli određenu slobodu s ciljem da čitanje bude što jasnije. Uz dužnu potrebu poštivanja i njegovanja hrvatskoga jezika, svi smo svjesni velikog utjecaja anglosaksonske literature na medicinsko nazivlje, ne samo kod nas nego i u velikom dijelu svijeta. Zbog toga smo uz korištenje hrvatskoga nazivlja na nekim mjestima ostavljali tuđice (npr. stenoza - suženje; eksudat - izljev), dok smo negdje uz prijevod u zagradi navodili i engleski naziv (npr. slatki korijen - licorice). Uz cijenu možda nešto manje jezične čistoće, željeli smo postići veću sadržajnu jasnoću. Željeli smo načiniti pragmatičan prijevod upravo kao što je to učinio i profesor Vrhovac u 3. izdanju udžbenika *Interna medicina* (Naklada Ljevak, Zagreb, 2003.). Dilemu koji naziv uporabiti riješili smo često koristeći upravo njegovo iskustvo. Vrlo je moguće da će pokoji naziv ili termin izazvati raspravu ne bi li to bilo bolje drugačije prevesti. I to će sigurno biti koristan pomak, jer će omogućiti da se neki do sada nedovoljno uvriježen izraz istakne. No, naša je želja i osnovni cilj bio približiti stručni dio što većem broju liječnika i učiniti ove smjernice što jasnijima kako bismo na taj način pokušali pridonijeti boljoj kontroli arterijske hipertenzije u Hrvatskoj, što bi trebao biti i jedan od prvih koraka u smanjivanju kardiovaskularnog pobola i smrtnosti.

U skladu sa sveopćom europskom orijentacijom Republike Hrvatske, Hrvatsko kardiološko društvo svojim prijevodom i usvajanjem navedenih smjernica, također nastoji doprinijeti našem što cjelovitijem uključivanju u krug zemalja razvijene Europe.

Doc.dr. Bojan Jelaković

Prof.dr. Davor Miličić

Zagreb, svibanj, 2004.

Odbor za pripremu hrvatskog prijevoda

**Europsko društvo za hipertenziju
Europsko društvo za kardiologiju**

Smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije, 2007.

**Odbor za smjernice*
Cjelovit tekst**

Hrvatsko društvo za hipertenziju
Prevedeno 2007.

**Europsko društvo za hipertenziju
Europsko društvo za kardiologiju**

Smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije, 2007.
Europskog društva za hipertenziju i Europskog društva za kardiologiju

Cjelovit tekst Smjernica tiskan je u časopisu
Journal of Hypertension 2007; 25:1105-1187
www.eshonline.org

Hrvatsko društvo za hipertenziju

Odbor za pripremu hrvatskog prijevoda:

Maja Čikeš
Živka Dika
Ljiljana Fodor
Ivica Horvatić
Mario Ivanuša
Bojan Jelaković
Jelena Kos
Mislav Klobučić
Duško Kuzmanić
Mario Laganović
Danijel Lovrić
Davor Miličić
Ivan Pećin
Romana Samovjska
Tajana Željковиć-Vrkić

Tisak: Interprint, Društvo za razvitak nefrologije "Prof. dr. Milovan Radonić"
Naklada: 3000 primjeraka

Uz ljubaznost i pomoć tvrtke GlaxoSmithKline

2007. SMJERNICE ZA DIJAGNOSTICIRANJE I LIJEČENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Radna skupina za liječenje arterijske hipertenzije Europskog društva za hipertenziju (ESH) i Europskog kardiološkog društva (ESC)

Autori/Članovi radnih skupina: Giuseppe Mancia, supredsjedatelj (Italija), Guy de Backer, supredsjedatelj (Belgija), Anna Dominiczak (Velika Britanija), Renata Cifkova (Češka Republika), Robert Fagard (Belgija), Giuseppe Germano (Italija), Guido Grassi (Italija), Anthony M. Heagerty (Velika Britanija), Sverre E. Kjeldsen (Norveška), Stephane Laurent (Francuska), Krzysztof Narkiewicz (Poljska), Luis Ruilope (Španjolska), Andrzej Rynkiewicz (Poljska), Roland E. Schmieder (Njemačka), Harry A.J. Struijker Boudier (Nizozemska), Alberto Zanchetti (Italija)

Odbor ESC-a za smjernice (CPG): Alec Vahanian, predsjedatelj (Francuska), John Camm (Velika Britanija), Raffaele De Caterina (Italija), Veronica Dean (Francuska), Kenneth Dickstein (Norveška), Gerasimos Filippatos (Grčka), Christian Funck-Brentano (Francuska), Irene Hellemans (Nizozemska), Steen Dalby Kristensen (Danska), Keith McGregor (Francuska), Udo Sechtem (Njemačka), Sigmund Silber (Njemačka), Michal Tendera (Poljska), Petr Widimsky (Češka Republika), Jose´ Luis Zamorano (Španjolska)

Znanstveni odbor ESH: Sverre E. Kjeldsen, predsjednik (Norveška), Serap Erdine, do-predsjednik (Turska), Krzysztof Narkiewicz, tajnik (Poljska), Wolfgang Kiowski, rizničar (Švicarska), Enrico Agabiti-Rosei (Italija), Ettore Ambrosioni (Italija), Renata Cifkova (Češka Republika), Anna Dominiczak (Velika Britanija), Robert Fagard (Belgija), Anthony M. Heagerty (Velika Britanija), Stephane Laurent (Francuska), Lars H. Lindholm (Švedska), Giuseppe Mancia (Italija), Athanasios Manolis (Grčka), Peter M. Nilsson (Švedska), Josep Redon (Španjolska), Roland E. Schmieder (Njemačka), Harry A.J. Struijker-Boudier (Nizozemska), Margus Viigimaa (Estonija)

Recezeni: Gerasimos Filippatos (CPG koordinator) (Grčka), Stamatis Adamopoulos (Grčka), Enrico Agabiti-Rosei (Italija), Ettore Ambrosioni (Italija), Vicente Bertomeu (Španjolska), Denis Clement (Belgija), Serap Erdine (Turska), Csaba Farsang (Mađarska), Dan Gaita (Rumunjska), Wolfgang Kiowski (Švicarska), Gregory Lip (Velika Britanija), Jean-Michel Mallion (Francuska), Athanasios J. Manolis (Grčka), Peter M. Nilsson (Švedska), Eoin O'Brien (Irska), Piotr Ponikowski (Poljska), Josep Redon (Španjolska), Frank Ruschitzka (Švicarska), Juan Tamargo (Španjolska), Pieter van Zwieten (Nizozemska), Margus Viigimaa (Estonija), Bernard Waeber (Švicarska), Bryan Williams (Velika Britanija), Jose Luis Zamorano (Španjolska).

Journal of Hypertension 2007, **25**:1105–1187

1. UVOD I CILJ	8	4. ČINJENIČNI DOKAZI DOBIVENI U KLINIČKIM POKUSIMA ZA TERAPIJSKE POSTUPKE U HIPERTENZIJU	23
2. DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA HIPERTENZIJE	8	4.2. Činjenični dokazi dobiveni u kliničkim pokusima koji su uspoređivali aktivno liječenje s placeboom.	24
2.1. Sistolički vs. dijastolički tlak i tlak pulsa.	8	4.3. Činjenični dokazi dobiveni u kliničkim pokusima koji su uspoređivali više ili manje intenzivnu antihipertenzivnu terapiju	25
2.2. Klasifikacija arterijske hipertenzije ..	9	4.4. Činjenični dokazi dobiveni u kliničkim pokusima koji su uspoređivali različite oblike aktivnoga liječenja	25
2.3. Ukupni kardiovaskularni rizik	10	4.4.1. Usporedba učinka blokatora kalcijevih kanala u odnosu na tijazidske diuretike i beta-blokatore	25
2.3.1. Pojam.	10	4.4.2. Usporedba učinka ACE inhibitora u odnosu na tijazidske diuretike i beta-blokatore	26
2.3.2. Procjena	10	4.4.3. Usporedba učinka ACE inhibitora u odnosu na blokatore kalcijevih kanala	26
2.3.3. Ograničenja.	12	4.4.4. Usporedba učinka antagonista angiotenzinskih receptora i drugih lijekova.	26
3. DIJAGNOSTIČKA PROCJENA	13	4.4.5. Studije s beta-blokatorima	27
3.1. Mjerenje arterijskoga tlaka	14	4.4.6. Zaključci	27
3.1.1. Ordinacijski ili klinički arterijski tlak.	14	4.5. Randomizirane studije temeljene na posrednim ishodima (<i>intermediate endpoints</i>)	28
3.1.2. Kontinuirano (automatsko) mjerenje arterijskoga tlaka ...	14	4.5.1. Srce	28
3.1.3. Kućni arterijski tlak	16	4.5.2. Arterijski zid i ateroskleroza ...	29
3.1.4. Hipertenzija bijelog ogrtača ili izolirana ambulantna hipertenzija	16	4.5.3. Mozak i kognitivne funkcije ...	30
3.1.5. „Maskirana hipertenzija“ ili izolirana izvanambulantna hipertenzija	17	4.5.4. Bubrežna funkcija i bolest.	30
3.1.6. Arterijski tlak za vrijeme vježbi i laboratorijskoga stresa	17	4.5.5. Novonastala šećerna bolest ...	32
3.1.7. Centralni arterijski tlak	18		
3.2. Obiteljska i osobna anamneza	18		
3.3. Fizikalni pregled	18		
3.4. Laboratorijske pretrage	18		
3.5. Genske analize	20		
3.6.1. Srce	21		
3.6.2. Krvne žile.	21		
3.6.3. Bubrezi.	22		
3.6.4. Pregled očne pozadine	23		
3.6.5. Mozak	23		

5. TERAPIJSKI PRISTUP	32	7. TERAPIJSKI PRISTUP U POSEBNIM STANJIMA	45
5.1. Kada započeti antihipertenzivno liječenje	32	7.1. Starije osobe	45
5.2. Ciljevi liječenja	34	7.2. Šećerna bolest	47
5.2.1. Ciljne vrijednosti arterijskoga tlaka u općoj hipertenzivnoj populaciji	34	7.3. Cerebrovaskularne bolesti	48
5.2.2. Ciljne vrijednosti arterijskoga tlaka u dijabetičara i bolesnika s vrlo visokim ili visokim rizikom	35	7.3.1. Moždani udar i tranzitorna ishemijska ataka	48
5.2.3. Ciljne vrijednosti arterijskoga tlaka pri mjerenju kod kuće i primjenom kontinuiranoga (automatskog) 24-satnog mjerenja	36	7.3.2. Kognitivna disfunkcija i demencija	49
5.2.4. Zaključci	36	7.4. Koronarna bolest i srčano zatajenje	49
5.3. Troškovna učinkovitost antihipertenzivne terapije (<i>cost-effectiveness</i>)	36	7.5. Fibrilacija atrija	50
6. TERAPIJSKE STRATEGIJE	37	7.6. Nedijabetička bubrežna bolest	50
6.1. Promjene životnih navika	37	7.7. Arterijska hipertenzija u žena	51
6.1.1. Prestanak pušenja	37	7.7.1. Oralni kontraceptivi	52
6.1.2. Umjeren unos alkohola	38	7.7.2. Hormonska nadomjesna terapija	52
6.1.3. Smanjenje unosa kuhinjske soli	38	7.7.3. Arterijska hipertenzija u trudnoći	52
6.1.4. Druge dijetetske promjene	38	7.8. Metabolički sindrom	54
6.1.5. Smanjenje prekomjerne tjelesne mase	39	7.9. Rezistentna hipertenzija	56
6.1.6. Tjelesna aktivnost	39	7.10. Hipertenzivne emergencije	57
6.2. Farmakološka terapija	39	7.11. Maligna hipertenzija	57
6.2.1. Izbor antihipertenzivnih lijekova	39	8. TERAPIJA PRIDRUŽENIH RIZIČNIH FAKTORA	58
6.2.2. Monoterapija	43	8.1. Hipolipemici	58
6.2.3. Kombinacijsko liječenje	43	8.2. Antiagregacijska terapija	59
		8.3. Kontrola glikemije	60
		9. PROBIR (SCREENING) I LIJEČENJE SEKUNDARNIH OBLIKA HIPERTENZIJE	60
		9.1. Prehimska bubrežna bolest	60
		9.2. Renovaskularna hipertenzija	60
		9.3. Feokromocitom	61
		9.4. Primarni aldosteronizam	62
		9.5. Cushingov sindrom	62
		9.6. Opstruktivna apnea u snu (<i>sleep apnea</i>)	62
		9.7. Koarktacija aorte	63
		9.8. Hipertenzija izazvana lijekovima	63
		10. PRAĆENJE BOLESNIKA	63
		11. PRIMJENA I PROVEDBA SMJERNICA	64
		LITERATURA	66

1. UVOD I CILJ

U proteklom periodu Europsko društvo za hipertenziju (ESH) i Europsko kardiološko društvo (ESC) nisu donosili svoje smjernice o liječenju arterijske hipertenzije već su podržavali smjernice predložene od Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) i Internacionalnog društva za hipertenziju (ISH) [1,2] uz odrađene prilagodbe situaciji u Europi. Međutim, 2003. godine odlučeno je objaviti zajedničke smjernice ESH/ESC [3] s obzirom da su smjernice WHO/ISH bile upućene zemljama znatno različitim po opsegu zdravstvene zaštite i ekonomskim mogućnostima tako da su sadržavale preporuke koje nisu bile u potpunosti odgovarajuće europskim zemljama. U Europi češće postoji veća mogućnost detaljnije dijagnostičke procjene kardiovaskularnog rizika i oštećenja organa hipertoničara kao i veći izbor antihipertenzivnog liječenja.

Smjernice ESH/ESC iz 2003. godine su bile dobro prihvaćene od kliničara i bile su najcitiraniji tekst u medicinskoj literaturi u zadnje dvije godine [4]. Međutim, od 2003. godine dostupni su novi dokazi o važnim pitanjima dijagnostike i liječenja hipertenzije tako da se nametnula potreba za obnovom tih smjernica.

U pripremi novih smjernica, ESH/ESC odbor prihvatio je principe koji su vrijedili u pripremi smjernica iz 2003. godine, i to osobito: 1) da pokuša ponuditi najbolje dostupne i uravnotežene preporuke zdravstvenim djelatnicima uključenim u liječenje hipertenzije; 2) da to pokuša ostvariti opsežnim i kritičkim pregledom podataka iz literature, posebno izdvojenim preporukama grupiranim u sažecima (okvirima), također i sažetim zbirom praktičnih preporuka koje će biti uskoro objavljene kao što je bilo i nakon smjernica iz 2003. godine [5]; 3) da u prvom redu razmatra podatke dobivene u velikim randomiziranim studijama, ali gdje je to potrebno, uzme u obzir i podatke iz opservacijskih studija i drugih izvora, osiguravajući da su dobiveni iz studija koje zadovoljavaju visoke znanstvene standarde; 4) da naglasi da se smjernice bave medicinskim stanjima općenito i da su iznesene preporuke više edukativne i savjetodavne, a manje obvezujuće u zbrinjavanju pojedinih bolesnika koji se mogu značajno razlikovati u osobnim, medicinskim i kulturološkim osobinama i koji stoga zahtijevaju donošenje odluka koje se mogu razlikovati od onih iznesenih u smjernicama; 5) da izbjegne strogo klasificiranje preporuka nivoom i snagom znanstvenih dokaza [6]. Odbor smatra da je navedeno često teško primjenjivo, da se može primijeniti samo s gledišta liječenja te da se snaga preporuka može procijeniti samo u odnosu na relevantne studije. Ipak, doprinos randomiziranih, opservacijskih studija, metaanaliza, kritičkih osvrta ili ekspertnih mišljenja je prikazan u tekstu i popisu literaturnih navoda.

Članovi Odbora za smjernice ESH/ESC sudjelovali su neovisno u pripremi ovog dokumenta koristeći svoje akademsko i kliničko iskustvo uz primjenu objektivne i

kritičke procjene dostupne literature. Mnogi su provodili ili provode svoj rad u suradnji s industrijom i vladinim ili privatnim zdravstvenim ustanovama (istraživačke studije, edukativne konferencije, konzultacije), ali svi vjeruju da takve aktivnosti nisu utjecale na njihove prosudbe. Najveća garancija njihove neovisnosti je u kvaliteti njihovog prošlog i sadašnjeg znanstvenog rada. No da bi se osigurala transparentnost, odnosi s industrijom, vladinim i privatnim zdravstvenim sustavom objavljeni su na web stranicama ESH i ESC (www.eshonline.org i www.escardio.org). Troškovi potrebni za rad Odbora za pripremu smjernica osigurani su u cijelosti od ESH i ESC.

2. DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA HIPERTENZIJE

Povijesno gledano, veći je naglasak stavljan na dijastolički tlak kao predskazatelja kardiovaskularnog pobola i smrtnosti [7]. To se očitivalo u ranim smjernicama „Joint National Committee“ koje nisu uzele u obzir sistolički tlak i izoliranu sistoličku hipertenziju u klasifikaciji hipertenzije [8,9]. Nadalje to se očitivalo i u dizajnu ranih randomiziranih studija koje su gotovo bez iznimke koristile dijastolički tlak kao kriterij uključivanja bolesnika [10]. Međutim, velik broj opservacijskih studija je pokazao kako kardiovaskularni morbiditet i mortalitet pokazuju kontinuiranu povezanost s dijastoličkim i sistoličkim tlakom [7,11]. Povezanost je bila manje izražena u koronarnoj bolesti u odnosu na moždani udar koji je stoga označen kao najvažnija komplikacija povezana s hipertenzijom [7]. Ipak, u nekoliko europskih regija, premda ne u svima, atributivni rizik, koji predstavlja povećanu smrtnost od visokoga arterijskog tlaka, veći je za koronarne događaje nego za moždani udar jer je srčana bolest najčešći kardiovaskularni poremećaj u tim regijama [12]. Nadalje, i sistolički i dijastolički tlak pokazuju stupnjevitu i neovisnu povezanost s popuštanjem srca, perifernom arterijskom bolesti i terminalnom bubrežnom bolešću [13-16]. Dakle, hipertenzija se može smatrati glavnim rizičnim čimbenikom velikog broja kardiovaskularnih i srodnih bolesti kao i bolesti koje povećavaju kardiovaskularni rizik. Navedeno, kao i visoka prevalencija povišenog arterijskoga tlaka u populaciji [17-19] objašnjava zbog čega je u izvještaju WHO povišen arterijski tlak naveden kao prvi uzrok smrti u svijetu [20].

2.1. Sistolički vs. dijastolički tlak i tlak pulsa

Izravna povezanost kardiovaskularnog rizika sa sistoličkim i dijastoličkim tlakom zadnjih godina je komplicirana spoznajom iz opservacijskih studija da je kod starijih osoba rizik proporcionalan sistoličkom, a ishod obrnuto proporcionalan dijastoličkom tlaku [21-23] sa snažnom prediktivnom vrijednošću tlaka pulsa (sistolički minus dijastolički tlak) [24-27]. Prediktivna vrijednost tlaka pulsa varira

s obzirom na kliničke karakteristike ispitanika. U najvećoj metaanalizi opservacijskih podataka (61 studija na gotovo 1 milijun ispitanika bez izražne kardiovaskularne bolesti, od kojih je 70% bilo iz Europe) [11], sistolički i dijastolički tlak su neovisno i podjednako predskazivali koronarnu i moždanu smrtnost, a doprinos tlaka pulsa je bio malen osobito u osoba mlađih od 55 godina. Nasuprot tome, u hipertoničara srednje [24,25] i starije dobi [26,27] s prisutnim kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima ili pridruženim bolestima, tlak pulsa je imao veliku prediktivnu vrijednost za kardiovaskularne događaje [24-27].

Treba naglasiti kako je tlak pulsa računaska mjera koja kombinira nesavršenost izvornih mjerenja. Premda se vrijednosti 50-55 mmHg uzimaju kao granične [28], nisu jasno određene normalne odnosno patološke vrijednosti tlaka pulsa u različitim dobnim skupinama. Centralni tlak pulsa o kojem se raspravlja u dijelu 3.1.7, a koji uzima u obzir fenomen pojačavanja između perifernih arterija i aorte može poslužiti kao preciznija mjera i doskočiti ranije navedenim ograničenjima pulsnog tlaka.

U svakodnevnom radu, klasifikaciju hipertenzije i procjenu rizika (vidi dio 2.2 i 2.3) treba temeljiti na vrijednosti sistoličkoga i dijastoličkoga arterijskog tlaka. To svakako treba primijeniti pri odluci o započinjanju liječenja hipertenzije i ciljnim vrijednostima arterijskog tlaka s obzirom da su ti kriteriji korišteni u randomiziranim, kontroliranim studijama o izoliranoj sistoličkoj i sistoličko-dijastoličkoj hipertenziji. Tlak pulsa može koristiti pri otkrivanju starijih bolesnika sa sistoličkom hipertenzijom koji su izloženi osobito visokom riziku. U tih bolesnika je visok tlak pulsa biljeg povećane krutosti velikih arterija i uznapredovalog oštećenja organa [28] (vidio dio 3.6).

2.2. Klasifikacija arterijske hipertenzije

Arterijski tlak ima unimodalnu raspodjelu u populaciji [29] i pokazuje kontinuiranu povezanost s kardiovaskularnim rizikom do vrijednosti 115-110/75-70 mmHg [7,11]. Ta činjenica čini riječ hipertenzija znanstveno upitnom, a njezinu klasifikaciju temeljenu na graničnim vrijednostima arbitrarnom. Međutim, promjena široko poznate i prihvaćene terminologije mogla bi izazvati zabunu, dok istovremeno podjela temeljena na graničnim vrijednostima pojednostavljuje dijagnostički i terapijski pristup u svakodnevnom radu. Dakle, klasifikacija hipertenzije korištena u smjernicama ESH/ESC iz 2003.godine je zadržana uz sljedeće opaske:

1. Kada vrijednosti sistoličkoga i dijastoličkoga tlaka ulaze u različite kategorije treba koristiti višu kategoriju za kvantifikaciju kardiovaskularnog rizika, donošenje odluke o uvođenju lijekova i procjenu uspješnosti liječenja.
2. Izolirana sistolička hipertenzija treba biti stupnjevana (stupanj 1, 2 ili 3) na temelju istog sistoličkoga tlaka koji vrijedi za sistoličko-dijastoličku hipertenziju.

Tablica 1. Definicija i klasifikacija arterijskoga tlaka (mmHg)

Kategorija	Sistolički	Dijastolički
Optimalan	< 120	< 80
Normalan	120-129	80-84
Visoko normalan	130-139	85-89
Hipertenzija		
Stupanj 1	140-159	90-99
Stupanj 2	160-179	100-109
Stupanj 3	≥180	≥110
Izolirana sistolička	≥140	< 90

Izolirana sistolička hipertenzija treba biti stupnjevana (1, 2 ili 3) na temelju navedenih vrijednosti sistoličkoga tlaka uz vrijednosti dijastoličkoga tlaka < 90 mmHg. Stupanj 1, 2 ili 3 odgovaraju ranijoj klasifikaciji blage, umjerene i teške hipertenzije. Navedeni pojmovi se više ne koriste ne bi li se izbjegla eventualna zabuna s kvantifikacijom kardiovaskularnog rizika.

Međutim, udruženost s niskim dijastoličkim tlakom (npr. 60-70 mmHg) treba smatrati dodatnim rizikom.

3. Granicu hipertenzije (i potrebu za liječenjem) treba smatrati fleksibilnom temeljem procjene ukupnog kardiovaskularnog rizika. Na primjer, vrijednost arterijskoga tlaka može biti neprihvatljivo visoka i zahtijevati liječenje u visoko rizičnoga bolesnika dok se ista vrijednost može smatrati prihvatljivom u nisko rizičnoga bolesnika. Dokazi u prilog navedenom prikazani su u dijelu o terapijskom pristupu (Poglavlje 5).

Američki Odbor za smjernice za liječenje arterijske hipertenzije iz 2003. godine (JNC 7) [30] objedinio je kategoriju normalnog i visoko normalnog tlaka u kategoriju "prehipertenzije". To se temeljilo na rezultatima Framinghamске studije [31,32] gdje je nađeno da takve osobe u bilo kojoj dobi češće razvijaju hipertenziju nego one s arterijskim tlakom < 120/80 mmHg (tzv. "normalni" arterijski tlak). Odbor ESH/ESC je odlučio ne koristiti navedeni termin iz sljedećih razloga: 1) čak i u Framinghamskoj studiji rizik razvoja hipertenzije je bio viši u ispitanika s visoko normalnim tlakom (130-139/85-89 mmHg) u odnosu na one s normalnim tlakom (120-129/80-84 mmHg) [32,33], dakle malo je razloga za spajanje ove dvije kategorije; 2) s obzirom kako riječ hipertenzija nosi određenu težinu za laike, termin "prehipertenzija" bi mogao dovesti do nepotrebne anksioznosti i zahtjeva za nepotrebnim pregledima i obradom u mnogih osoba [34]; 3) i kao najvažnije, premda promjena životnih navika što ih preporučuju smjernice JNC 7 za sve „prehipertoničare“ može biti vrijedan pristup, treba imati na umu da se ova kategorija može sastojati od vrlo različitih osoba, s jedne strane koji ne trebaju nikakvu intervenciju (npr. starije osobe s tlakom 120/80 mmHg) dok se s druge strane može raditi o osobama s visokim ili vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom (npr. nakon moždanog udara ili dijabetičari) u kojih je potrebno medikamentno liječenje.

U zaključku, moglo bi biti prikladno koristiti klasifikaciju arterijskoga tlaka bez korištenja termina “hipertenzija”. Međutim, takva podjela je ipak zadržana u Tablici 1 iz praktičnih razloga i uz ogradu da se prave granične vrijednosti za hipertenziju moraju uzeti fleksibilno, bilo više ili niže temeljene na procjeni ukupnoga kardiovaskularnog rizika svake osobe. To je dalje prikazano u dijelu 2.3 i na Slici 1.

2.3. Ukupni kardiovaskularni rizik (SAŽETAK 1)

2.3.1 Pojam

Dugo vremena su smjernice za liječenje hipertenzije bile usmjerene samo na arterijski tlak kao najvažniju varijablu koja određuje potrebu i vrstu liječenja. Premda je takav pristup zadržan u smjernicama JNC 7 iz 2003.godine [30], smjernice ESH/ESC iz iste godine [3] naglasile su potrebu da se dijagnostika i liječenje hipertenzije usklade prema ukupnome kardiovaskularnom riziku. Taj koncept se temelji na činjenici da mali broj osoba ima samo povišeni tlak dok velika većina ostalih hipertoničara ima pridružene dodatne čimbenike kardiovaskularnog rizika [35-39] gdje se pokazuje povezanost težine hipertenzije s poremećajima metabolizma glukoze i lipida [40]. Štoviše, istovremena prisutnost povišenog tlaka i metaboličkih rizičnih čimbenika rezultiraju većim kardiovaskularnim rizikom nego što bi on bio kada bi se gledao samo zbroj njegovih komponenti [35,41,42]. Na kraju, dostupni su dokazi prema kojima se razlikuju granične vrijednosti, načini i ciljevi liječenja u visokorizičnih pojedinaca od onih koji se primjenjuju u nisko rizičnih bolesnika [3]. U namjeri da zbrinjavanje hipertoničara bude maksimalno isplativo, opseg liječenja bi se trebao prilagoditi ukupnom kardiovaskularnom riziku [43,44]

2.3.2 Procjena

Procjena ukupnoga kardiovaskularnog rizika jednostavna je u određenim podskupinama bolesnika: 1] oni kod kojih postoji ranija kardiovaskularna bolest; 2] oni sa šećernom bolesti tip 2; 3] oni sa šećernom bolesti tip 1; 4] pojedinci sa značajno povišenim pojedinim rizičnim čimbenikom. U svim tim kategorijama kardiovaskularni rizik je visok i mjere za njegovo snižavanje moraju biti intenzivne o čemu se više govori u sljedećim poglavljima. Međutim, velik broj hipertoničara ne spada u ove kategorije tako da za otkrivanje onih s visokim rizikom treba koristiti modele za procjenu ukupnoga kardiovaskularnog rizika ne bi li se shodno tomu mogao prilagoditi i terapijski pristup.

Razvijeno je nekoliko računalnih metoda određivanja ukupnog kardiovaskularnog rizika, npr apsolutna vjerojatnost kardiovaskularnog incidenta, obično kroz 10 godina. Neke od njih su temeljene na podacima Framinghamske studije [45] koji su primjenjivi samo u dijelu europske populacije s obzirom na znatne razlike u incidenciji koronarnih incidenata i moždanog udara [12]. U zadnje vrijeme postao je dostupan europski model koji se temelji na rezultatima SCORE projekta [46]. SCORE tablice su dostupne za visoko i nisko rizične europske zemlje. Procjenjuju rizik smrti od kardiovaskularnog incidenta (ne samo koronarnog) kroz 10-godišnji period. Tablice dozvoljavaju prilagodbu pojedinoj zemlji uz preduvjet da je poznata mortalitetna statistika i prevalencija velikih kardiovaskularnih događaja. SCORE model je također korišten i u HeartScore, službenom ESC protokolu za primjenu prevencije kardiovaskularnih bolesti u kliničkoj praksi. Dostupan je na web stranicama ESC www.escardio.org.

Klasifikacija ukupnog kardiovaskularnog rizika prema smjernicama ESH/ESC iz 2003. godine [3] temeljena je na shemi predloženoj u smjernicama za liječenje hipertenzije

Slika 1. Stratifikacija kardiovaskularnoga rizika u četiri kategorije

Arterijski tlak (mmHg)					
	Normalan ST 120-129 ili DT 80-84	Visoko normalan ST 130-139 ili DT 85-89	Stupanj 1 AH ST 140-159 ili DT 90-99	Stupanj 2 AH ST 160-179 ili DT 100-109	Stupanj 3 AH ST ≥180 ili DT ≥110
Rizični čimbenici, S00 ili bolest					
Bez rizičnih čimbenika	Prosječan rizik	Prosječan rizik	Nizak dodatni rizik	Umjereni dodatni rizik	Visok dodatni rizik
1-2 rizična čimbenika	Nizak dodatni rizik	Nizak dodatni rizik	Umjereni dodatni rizik	Umjereni dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik
3 ili više rizičnih čimbenika, MS, S00 ili ŠB	Umjereni dodatni rizik	Visok dodatni rizik	Visok dodatni rizik	Visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik
Razvijena KV ili bubrežna bolest	Vrlo visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik

ST: sistolički arterijski tlak; DT: dijastolički arterijski tlak; KV: kardiovaskularni; AH: arterijska hipertenzija; ŠB: šećerna bolest. Nizak, umjeren, visok i vrlo visok rizik se odnosi na 10-godišnji rizik ne-fatalnog ili fatalnog KV događaja. Termin “dodatni” u svim kategorijama označava da je rizik veći od prosječnog; S00: supkliničko oštećenje organa; MS: metabolički sindrom. Isprekidana linija označava kako definicija hipertenzije može biti varijabilna s obzirom na stupanj ukupnog KV rizika.

SAŽETAK 1.**OSNOVNI STAV: Ukupni kardiovaskularni rizik**

- Metabolički rizični čimbenici i supkliničko oštećenje organa su česti u hipertoničara.
- Sve bolesnike treba razvrstati ne samo prema vrijednostima arterijskog tlaka već i prema ukupnom kardiovaskularnom riziku koji proizlazi iz pristnih rizičnih čimbenika, oštećenja organa i prisutnih bolesti
- Odluka o načinu liječenja (početak medikamentnoga liječenja, granice arterijskoga tlaka i ciljevi liječenja, potreba za kombiniranom terapijom, statinom ili drugim lijekovima) uvelike ovisi o početnom stupnju rizika
- Postoji nekoliko metoda procjene ukupnoga kardiovaskularnog rizika svaki s određenim prednostima i ograničenjima. Kategorizacija ukupnoga rizika kao niskog, umjerenog, visokog i vrlo visokog dodatnog rizika je jednostavna i stoga preporučljiva. Pojam “dodatni rizik” označava da je rizik veći od prosječnog.
- Ukupni rizik se obično izražava kao apsolutni rizik kardiovaskularnog događaja u 10-godišnjem periodu. Budući da dob snažno utječe na apsolutni rizik, može se dogoditi da je apsolutni rizik nizak u mlađih osoba usprkos visokim vrijednostima arterijskoga tlaka i dodatnim rizičnim čimbenicima. No, ukoliko se takvi bolesnici neadekvatno liječe, navedeno stanje može s godinama prijeći u ireverzibilno. Zbog toga bi odluka o liječenju mlađih osoba trebala biti temeljena određivanjem relativnog rizika tj. porastom rizika u odnosu na prosječni rizik populacije.

WHO/ISH iz 1999.godine [2] s proširenjem na osobe s normalnim i visoko-normalnim tlakom. Ta klasifikacija je zadržana u sadašnjim smjernicama (Slika 1). Pojmovi “nizak”, “umjeren”, “visok” i “vrlo visok” rizik opisuju približni rizik kardiovaskularnog incidenta u sljedećih 10 godina što je donekle u skladu s rastućim nivoom ukupnog kardiovaskularnog rizika procijenjenog Framinghamskim [45] i SCORE modelima [46]. Pojam “dodatni” je korišten da se naglasi kako je relativni rizik veći od prosječnog rizika. Iako korištenjem kategorizacijske klasifikacije dobivamo podatke koji su u principu manje točni od onih koje bi smo dobili iz jednadžbi temeljenih na kontinuiranim varijablama, korisimo se njima radi jednostavnosti. Smjernice WHO/ISH iz 2003.godine [47] su dalje pojednostavile stvari objedinjujući visoko i vrlo visoko rizičnu kategoriju s obzirom da nije bilo razlike kad su u pitanju terapijske odluke. Razlika između visoko i vrlo visoko rizičnih kategorija zadržana je u sadašnjim smjernicama ne bi li se omogućio zaseban pristup kada je u pitanju sekundarna prevencija, npr. prevencija u bolesnika s prisutnom kardiovaskularnom bolešću. Ti bolesnici u usporedbi s visoko rizičnom kategorijom ne samo što mogu imati značajno

veći ukupni rizik već mogu zahtijevati više lijekova u svim kategorijama arterijskoga tlaka. Isprekidana linija prikazana na Slici 1 prikazuje kako procjena ukupnoga kardiovaskularnog rizika utječe na definiciju hipertenzije kada je korektno postavljena kao vrijednost arterijskoga tlaka iznad koje liječenje daje više koristi nego štete [48].

Tablica 2 pokazuje najčešće kliničke varjable koje trebaju biti korištene za stratifikaciju rizika. Temeljene su na rizičnim čimbenicima (demografskim, antropometrijskim, obiteljskoj anamnezi ili preranoj kardiovaskularnoj bolesti, arterijskom tlaku, pušenju, šećeru i lipidima), pokazateljima oštećenja ciljnih organa i dijagnozi šećerne bolesti ili pridruženih kliničkih stanja izloženih u smjernicama iz 2003.godine [3]. Sljedeći novi momenti trebaju biti istaknuti:

1. Metabolički sindrom [49] je spomenut jer predstavlja skup rizičnih čimbenika često udruženih s visokim arterijskim tlakom što značajno povećava kardiovaskularni rizik. Nije posebno komentirano kako predstavlja patogenetski entitet.
2. Dodatni naponi su uloženi u otkrivanje oštećenja ciljnih organa jer s hipertenzijom povezana supklinička oštećenja raznih organa imaju za posljedicu progresiju kardiovaskularnoga kontinuuma [50] koji značajno povećava rizik iznad onog uzrokovanog svakim pojedinim rizičnim čimbenikom. Posebno poglavlje -3.6 posvećeno je otkrivanju supkliničkog oštećenja organa gdje je raspravljen svaki dodatni rizični čimbenik pojedinačno supkliničkog oštećenja i gdje su određene granične vrijednosti.
3. Proširena je lista bubrežnih pokazatelja oštećenja organa procjenom klirensa kreatinina Cockcroft-Gaultovom [51] ili glomerulane filtracije pomoću MDRD formule [52] jer se pokazalo da su te procijenjene vrijednosti točniji pokazatelj kardiovaskularnoga rizika pridruženog bubrežnoj disfunkciji.
4. Mikroalbuminurija se smatra nezaobilaznom komponentom procjene oštećenja organa s obzirom da se jednostavno određuje i nije skupa.
5. Koncentrična hipertrofija lijeve klijetke smatra se kardijalnim strukturnim pokazateljem koji značajno povećava kardiovaskularni rizik.
6. Uvijek kada postoji mogućnost preporuča se određivanje oštećenja organa različitih tkiva (srce, krvne žile, bubrež, mozak) jer je oštećenje više organa povezano s lošijom prognozom [53].
7. Povećana brzina pulsno vala (pulse wave velocity) je dodana popisu čimbenika koji utječu na prognozu kao rani pokazatelj krutosti velikih arterija [54,55] uz opasku da postoji ograničena dostupnost u kliničkoj praksi.
8. Nizak omjer gležanj/nadlaktica < 0,9 (ankle to brachial ratio) naveden je kao pokazatelj ateroskleroze i povećanoga ukupnog kardiovaskularnog mortaliteta [56].

Tablica 2. Čimbenici koji utječu na prognozu

Faktori rizika	Supklinička oštećenja organa
<ul style="list-style-type: none"> • visina sistoličkoga ili dijastoličkoga tlaka • tlak pulsa (u starijih) • dob (M>55, Ž> 65 g) • pušenje • dislipidemija – ukupni kolesterol > 5,0 mmol/l – LDL-kolesterol > 3,0 mmol/l – HDL -kolesterol < 1(M), < 1,2(Ž) mmol/l – trigliceridi > 1,7 mmol/l • glukoza natašte 5,6-6,9 mmol/l • abnormalan test opterećenja glukozom • abdominalna pretilost (opseg struka: M >102 cm; Ž >88 cm ž) • obiteljska anamneza prerane KV bolesti (< 55 m, < 65g ž) 	<ul style="list-style-type: none"> • EKG – HLK (Sokolow-Lyon > 38 mm, Cornell >2440 mm*ms) • EHO – HLK ° (LVMI m≥125, ž≥ 110 g/m²) • zadebljanje karotida (IMT > 0,9 mm) ili plak • karotidno-femoralna brzina pulsnog vala (PWV) >12 m/s • indeks tlaka gležanj/nadlaktica (< 0,9) • porast plazmatskog kreatinina 115-133 μmol/l M 107-124 μmol/l Ž • snižena eGFR[†] (< 60ml/min/1,73m²) ili klirens kreatinina[°] (< 60 ml/min) • mikroalbuminurija 30-300 mg/dU ili omjer albumin/kreatinin: ≥ 22(M) ili ≥31(Ž) mg/g kreatinina
Šećerna bolest	Prisutna kardiovaskularna ili bubrežna bolest
<ul style="list-style-type: none"> • glukoza natašte ≥ 7,0 mmol/l • glukoza nakon opterećenja > 11,0 mmol/l 	<ul style="list-style-type: none"> • cerebrovaskularna bolest: ishemija, tranzitorna ishemička ataka, krvarenje • srčana bolest: infarkt srca, angina, kardijalna dekompenzacija, koronarna revaskularizacija • bubrežna bolest: dijabetička nefropatija, renalno oštećenje (serumski kreatinin > 133 (M); >124 (Ž)ž); proteinurija > 300 mg/dU • periferna arterijska bolest • uznapredovala retinopatija: krvarenje, eksudati, edem papile
<p>Opaska: istovremeno prisustvo 3 od 5 rizičnih čimbenika kao što su abdominalna pretilost, poremećena vrijednost glukoze natašte, arterijski tlak ≥ 130/85 mmHg, nizak HDL kolesterol i povišeni trigliceridi označava prisustvo metaboličkog sindroma</p>	

M :muškarci; Ž:žene; KV :kardiovaskularna bolest; IMT:zadebljanje intime-medije; °Cockroft-Gault formula; [†]MDRD formula; [°] maksimalni rizik za koncentričnu HLK (hipertrofiju lijeve klijetke); povećan LVMI (engl:left ventricular mass indeks – indeks mase lijeve klijetke) s omjerom debljina/promjer ≥ 0,42

- Procjenu oštećenja organa treba raditi ne samo prije početka liječenja (kako bi se stratificirao rizik) već i tijekom liječenja jer postoje dokazi da su regresija hipertrofije lijeve klijetke ili smanjenje proteinurije pokazatelji, liječenjem potaknute, kardiovaskularne protekcije [57-61].
- Bilo je razloga da se ubrzana srčana frekvencija uvrsti kao rizični čimbenik s obzirom na rastuću količinu dokaza kako je povezana i s povećanim kardiovaskularnim pobolom i smrtnošću, ali isto tako i s ukupnim mortalitetom [62-65]. Također, postoje dokazi kako ubrzana srčana frekvencija povećava rizik nastanka hipertenzije [66,67], povezana je s metaboličkim poremećajima i češća je u metaboličkom sindromu [67-69]. Međutim, s obzirom na širok raspon normalne srčane frekvencije u mirovanju (60-90/min) za sada se ne može ponuditi granična vrijednost srčane frekvencije kojom bi se povećala točnost određivanja kardiovaskularnog rizika.
- Glavni dijagnostički kriteriji za svrstavanje bolesnika u visoko ili vrlo visoko rizičnu kategoriju navedeni su u Tablici 3. Korisno je upamtiti kako multipli rizični čimbenici, šećerna bolest ili oštećenje organa svrstava osobe s hipertenzijom pa i one s visoko normalnim tlakom u kategoriju visoko rizičnih osoba.

2.3.3. Ograničenja

Svi trenutno važeći modeli procjene kardiovaskularnoga rizika imaju nedostatke koje treba imati na umu. Modeli procjene ukupnoga kardiovaskularnog rizika ne uzimaju u obzir dužinu izloženosti određenom rizičnom čimbeniku ili bolesti, a njihova kvantifikacija se temelji na određivanju

Tablica 3. Bolesnici visokog/vrlo visokog rizika

- Arterijski tlak ≥ 180/110 mmHg
- Sistolički tlak > 160 mmHg i nizak dijastolički tlak (< 70 mmHg)
- Šećerna bolest
- Metabolički sindrom
- ≥ 3 kardiovaskularna čimbenika rizika
- Jedno ili više supkliničkih oštećenja ciljnih organa
 - EKG-om ili ultrazvukom potvrđena hipertrofija lijeve klijetke (naročito koncentrična)
 - Zadebljanje karotide ili plak potvrđeno ultrazvukom
 - Povišena krutost arterija
 - Umjeren porast serumskog kreatinina
 - Snižena procjenjena glomerularna filtracija (eGFR) ili klirens kreatinina
 - Mikroalbuminurija ili proteinurija
- Prisutna kardiovaskularna ili bubrežna bolest

samo nekih rizičnih čimbenika dok se manje pažnje posvećuje drugim varijablama povezanim s kardiovaskularnim ishodom (npr. tjelesna aktivnost, stres) [70]. Nadalje, značajnost oštećenja ciljnih organa u određivanju ukupnog rizika je ovisna o preciznosti procjene oštećenja organa koja se opet temelji na raspoloživim sredstvima i opremi.

Štoviše, postoji nekoliko dodatnih pokazatelja oštećenja ciljnih organa koji nisu nabrojani u tablici 2 zbog teškoća u mjerenju, ne tako dobro utvrđene prognostičke važnosti ili praktičnih problema (mala dostupnost, velika ovisnost o vještini izvođača, nedostatak standarda, vremenska zahtjevnost, invazivnost, troškovi, itd.). Ipak, s obzirom kako su trenutno ta mjerenja predmet intenzivnog istraživanja koja ih u bližoj budućnosti mogu učiniti korisnijima, o njima se raspravlja u odlomku 3.6 i nabrojani su u tablici 4 zajedno s procjenom njihove kliničke vrijednosti i ograničenja. O tome se dalje raspravlja u odlomku 3.6.

Treba spomenuti pojmovna ograničenja. Nikada ne treba zaboraviti da je princip procjene kardiovaskularnog rizika vođen najboljom upotrebom ograničenih sredstava za sprječavanje kardiovaskularnih bolesti, to jest usporedbom preventivnih mjera u odnosu na povećan rizik. Trenutno, privatni i javni davatelji zdravstvenih usluga često koriste stratifikaciju apsolutnog rizika za procjenu donje granice ispod koje je liječenje obeshrabrujuće. Prag 20% -tnog rizika kardiovaskularnih bolesti unutar 10 godina je arbitraran i pojednostavljen, i korištenje graničnih („cutoff“) vrijednosti iznad tog praga ne bili se intenzivirala intervencija, ali i nedjelovanja ispod tog praga nije prihvatljivo. Treba biti svjestan jakog utjecaja godina na modele ukupnog kardiovaskularnog rizika. To je toliko izraženo da će mlađi odrasli (osobito žene) malo vjerojatno dosegnuti razinu visokog rizika iako imaju više od jednog glavnog faktora rizika i jasni porast relativnog rizika (tj. postojeći rizik u usporedbi s onim koji se očekuje i prihvaća). Nasuprot tome, većina starijih muškaraca (npr. > 70 godina) često će doseći razinu visokog ukupnog rizika, dok je zapravo rizik koji im zaista pripada, tj. koji se očekuje i prihvaća vrlo malo povećan. Posljedično tome mnoga su sredstva koncentrirana upravo na starije osobe, čiji je potencijalni životni vijek relativno kratak unatoč intervenciji, a mala je pažnja usmjerena mlađim osobama s visokim relativnim rizikom, unatoč činjenici da u odsustvu intervencije njihova dugoročna izloženost povećanom riziku može dovesti do visokog i dijelom ireverzibilnog rizika u srednjim godinama s potencijalnim skraćenjem njihovog inače duljeg očekivanog trajanja života. Kao što je već spomenuto u 2003 ESH-ESC smjernicama [3], ti nedostaci mogu se izbjeći korištenjem relativnog rizika kao voditelja u potrebi i intenziteta terapijskog djelovanja kod mlađih osoba. To je moguće učiniti s HeartScore alatima (www.escardio.org), s novostima osiguranim iz smjernica za prevenciju kardiovaskularnih bolesti u kliničkoj praksi izdanim od *Fourth Joint European Task Force* [71]. Važno je zapamtiti da kod mlađih osoba koje imaju

Tablica 4. Dostupnost, prognostička važnost i troškovi određenih pokazatelja oštećenja organa (označeno s 0 do 4 križića)

Pokazatelj	KV prediktivna vrijednost	Dostupnost	Troškovi
Elektrokardiografija	++	++++	+
Ehokardiografija	+++	+++	++
Zadebljanje karotidne intima-medije	+++	+++	++
Krutost arterija (brzina pulsog vala)	+++	+	++
Indeks gležanj-nadlaktica	++	++	+
Koronarni sadržaj kalcija	+	+	++++
Srčano/žilni sastav tkiva	?	+	++
Cirkulatorni kolageni markeri	?	+	++
Disfunkcija endotela	++	+	+++
Cerebralne lakune/lezijske bijele tvari	?	++	++++
Prosječna mjera glomerularne filtracije ili klirens kreatinina	+++	++++	+
Mikroalbuminurija	+++	++++	+

niski apsolutni rizik upravo zbog njihovih godina, ali koje imaju važne faktore rizika, nefarmakološke i ako je potrebno farmakološke intervencije trebaju biti primijenjene tako da poboljšaju njihov profil rizika te spriječe prijelaz u stanje visokog rizika u njihovim kasnijim godinama. U odsustvu liječenja do toga može doći i ranije nego što je pokazano u karti rizika, budući da su rizični faktori koji postaju izraženiji i izrazitiji starenjem, kao i porast arterijskoga tlaka do kojeg dolazi porastom dobi često udruženi s nastankom oštećenja ciljnih organa.

3. DIJAGNOSTIČKA PROCJENA

Dijagnostički postupci usmjereni su na 1) određivanje visine arterijskoga tlaka; 2) otkrivanje sekundarnih uzroka hipertenzije; 3) procjenu ukupnoga kardiovaskularnog rizika traženjem ostalih faktora rizika, oštećenja ciljnih organa i pratećih bolesti i pridruženih kliničkih stanja.

Dijagnostički postupci obuhvaćaju:

- ponavljana mjerenja arterijskoga tlaka
- povijest bolesti (anamnezu)
- klinički pregled (status)
- laboratorijske i instrumentalne pretrage. Neke od tih treba razmotriti kao dio rutinskog pristupa kod svih osoba s visokim arterijskim tlakom; neke su preporučene i mogu se široko koristiti u razvijenom zdravstvenom sustavu Europe; neke su indicirane samo kad na njih upućuje temeljni pregled ili klinički tijek bolesti

3.1. Mjerenje arterijskoga tlaka

Arterijski tlak karakteriziran je velikim spontanom varijacijama kako u tijeku dana tako i između dana, mjeseci i godišnjih doba [72-74]. Stoga dijagnoza hipertenzije treba biti temeljena na višestrukim mjerenjima arterijskoga tlaka, određivanim u nekoliko odvojenih navrata kroz vremenski period. Ukoliko je arterijski tlak blago povišen, potrebna su ponavljana mjerenja u razdoblju od nekoliko mjeseci, za što točnije određivanje "uobičajenog" arterijskoga tlaka. S druge strane, ako bolesnik ima izrazitije povišenje arterijskoga tlaka, potrebno je odrediti oštećenja ciljnih organa vezana uz hipertenziju ili visok i vrlo visok profil rizika, te provesti ponavljana mjerenja u što kraćem vremenskom razdoblju (tjednima ili danima). Općenito, dijagnoza hipertenzije treba biti temeljena na najmanje 2 mjerenja arterijskoga tlaka po pregledu i najmanje 2 do 3 pregleda, iako u osobito ozbiljnim slučajevima dijagnoza može biti temeljena na jednom pregledu. Arterijski tlak može mjeriti liječnik ili medicinska sestra u ordinaciji ili klinici (ordinacijski ili klinički arterijski tlak), bolesnik ili rodbina kod kuće ili automatski (kontinuirano) tijekom 24 sata. Na osnovi specifičnih preporuka Europskog društva za hipertenziju [75], ovi postupci mogu se sažeti u sljedeće:

3.1.1. Ordinacijski ili klinički arterijski tlak

Arterijski tlak može se mjeriti živinim sfigmomanometrom čiji se različiti dijelovi (gumene cijevi, ventili, količina žive, itd.) moraju održavati u adekvatnom radnom stanju. Ostali neinvazivni uređaji (auskultatorni ili oscilometrijski poluautomatski uređaji) također se mogu koristiti i postat će sve značajniji zbog progresivnog ograničenja medicinskog korištenja žive. Ipak, te je uređaje potrebno provjeravati i vrednovati prema standardiziranim protokolima ([76] i web-stranici: www.dableducational.org), a njihova bi se točnost trebala periodički provjeravati usporedbom s vrijednostima dobivenim živinim sfigmomanometrom. Upute za ispravno mjerenje arterijskoga tlaka u ordinaciji iznesene su u SAŽETKU 2.

3.1.2. Kontinuirano (automatsko) mjerenje arterijskoga tlaka (SAŽETAK 3)

Dostupno je nekoliko uređaja (većinom oscilometrijskih) za automatsko praćenje arterijskoga tlaka kod bolesnika koji im omogućavaju gotovo normalnu svakodnevnu životnu rutinu. Ti uređaji daju informacije o prosječnom 24-satnom arterijskom tlaku, kao i o prosječnim vrijednostima za vrijeme određenih perioda kao što su dan, noć, jutro. Te informacije ne bi trebalo smatrati zamjenom za podatke dobivene konvencionalnim metodama mjerenja arterijskoga tlaka. Može ih se, međutim smatrati važnom dodatnom kliničkom vrijednosti jer su razne *cross-sectional* i longitudinalne studije pokazale kako je ordinacijski arterijski tlak u ograničenoj vezi s 24-satnim arterijskim tlakom, i to uglavnom dnevnim [77-79]. Te studije su također pokazale da

SAŽETAK 2.

Mjerenje arterijskoga tlaka

Prilikom mjerenja arterijskoga tlaka potrebno je pripaziti na sljedeće:

- Bolesnicima treba omogućiti da sjede u mirnoj prostoriji nekoliko minuta prije početka mjerenja.
- Potrebno je u razmaku od 1-2 minute učiniti barem 2 mjerenja, te dodatna mjerenja ako se prva dva u potpunosti razlikuju.
- Koristiti standardnu orukvicu (12-13 cm dugačku i 35 cm široku), ali u svakoj ambulanti je važno imati i dodatne orukvice za deblje i tanje ruke. Kod djece koristiti manje orukvice.
- Postaviti orukvicu u razini srca bez obzira na položaj bolesnika.
- Koristiti I. i V. fazu (nestanak) Korotkoffjevih šumova za definiranje sistoličkoga i dijastoličkoga arterijskoga tlaka.
- Kod prvog pregleda potrebo je izmjeriti arterijski tlak na obje ruke, zbog otkrivanja mogućih razlika uzrokovanih perifernom vaskularnom bolesti. U tom slučaju kao referentnu vrijednost treba uzeti onu višu.
- Arterijski tlak treba mjeriti 1 i 5 minuta nakon zauzimanja stojećeg položaja kod starijih osoba, dijabetičara, te u drugim stanjima u kojima je ortostatska hipotenzija učestala ili suspektna.
- Mjeriti frekvenciju srca palpacijom pulsa (najmanje 30 sekundi) nakon drugog mjerenja u sjedećem položaju.

kontinuirani 24-h arterijski tlak 1) korelira s hipertenzijom povezanim oštećenjem ciljnih organa i preciznije se mijenja pod utjecajem terapije u odnosu na ordinacijski arterijski tlak [80-85]; 2) povezan je s kardiovaskularnim događajima više nego što je uočeno za ordinacijski arterijski tlak, s predviđanjem većeg kardiovaskularnog rizika u odnosu na onaj predviđeni dobiven iz vrijednosti ordinacijskog arterijskoga tlaka u populaciji neliječenih i liječenih hipertoničara [86-96]; i 3) mjeri točnije u odnosu na klinički arterijski tlak, opseg redukcije arterijskog tlaka induciran liječenjem, zbog veće reproducibilnosti kroz vrijeme [97,98] i odsutan ili nevažan 'white coat' [99] i placebo učinak [100,101]. Premda se neke od navedenih prednosti mogu postići povećanjem broja mjerenja tlaka u ordinaciji [82,98], 24-satno mjerenje arterijskoga tlaka može biti korisno u trenutku dijagnoze i u različitim vremenskim intervalima za vrijeme terapije. Treba se potruditi da kontinuirano mjerenje arterijskoga tlaka bude zaista tijekom 24 sata s namjerom da se dobiju informacije i o dnevnom i o noćnom arterijskom tlaku, dnevno-noćnim razlikama u arterijskom tlaku, porastu jutarnjega arterijskog tlaka i samoj varijabilnosti tlaka. Vrijednosti dnevnog i noćnog arterijskoga tlaka i promjene pod terapijom, međusobno su povezane [78,79], ali otkriveno je

da je veća prognostička važnost vrijednosti noćnoga tlaka u odnosu na dnevne vrijednosti [87, 89-92,94]. Pored toga, pokazalo se kako osobe kod kojih je mali pad noćnoga arterijskoga tlaka ('non-dipper') [102] imaju veću prevalenciju oštećenja ciljnih organa i manje poželjan ishod, iako se u nekim studijama gubi prognostička vrijednost ovoga fenomena kada se u multivarijatnu analizu uključi srednja 24-satna vrijednost arterijskoga tlaka [87,88,90,92,93,103-106]. Također je poznata činjenica kako srčani i cerebrovaskularni događaji imaju vršnu prevalenciju ujutro [107-110], što je vjerojatno povezano s visokim porastom arterijskoga tlaka koji nastaje za vrijeme buđenja [72, 111-113], kao i porastom agregacije trombocita, te smanjenjem fibrinolitičke aktivnosti i simpatičke aktivacije [114-118]. Pogoršanje oštećenja organa kao i incidencije događaja također je povezano s varijabilnošću arterijskoga tlaka čega je mjera standardna devijacija srednjih vrijednosti tlaka [119-121].

Iako u tim studijama uloga čimbenika koji mogu utjecati na rezultate nije uvijek bila isključena, nezavisna uloga varijabilnosti arterijskoga tlaka je nedavno potvrđena dugoročnom studijom [122]. Pri 24-satnom mjerenju tlaka [75] treba:

- koristiti samo uređaje koji su potvrđeni od strane internacionalnih standardizacijskih protokola
- koristiti orukvice prikladne veličine, te usporediti inicijalne vrijednosti sa sfigmomanometrom - razlika vrijednosti ne smije biti veća ± 5 mmHg
- automatska očitavanja ne smiju biti u intervalima većim od 30 minuta, tako da u ukoliko neka očitavanja budu odbacena zbog grešaka, ipak postoje očitavanja za sve sate
- automatsko ispuhavanje ne smije biti brže od 2mmHg/sekundi
- napomenuti bolesniku da sudjeluje u normalnim dnevnim aktivnostima, no da se suzdrži od napornih vježbi te da drži ruku ispruženu i mirno u trenucima napumpavanja
- zamoliti bolesnika da vodi dnevnik u kojeg će upisivati sve neobične događaje i da prati kvalitetu i trajanje sna
- napraviti drugo kontinuirano (automatsko) mjerenje tlaka ukoliko prvo ima manje od 70% očekivanih valjanih vrijednosti zbog čestih grešaka. Treba osigurati da je broj valjanih dnevnih i noćnih vrijednosti sličan
- uzeti u obzir da kontinuirano mjerenje obično daje nekoliko mmHg niže vrijednosti nego tlak mjeren u ordinaciji [123-125]. Kako je pokazano u tablici 5, različite populacijske studije pokazuju kako vrijednost u ordinaciji od 140/90 mmHg odgovara srednjoj 24-satnoj vrijednosti od 125-130 mmHg za sistolički i 80 mmHg za dijastolički tlak, a odgovarajući prosjek dnevnih i noćnih vrijednosti je 130-135/85 i 120/70 mmHg. Ove vrijednosti se mogu promatrati kao približne vrijednosti praga za dijagnosticiranje hipertenzije kontinuiranim mjerenjem arterijskoga tlaka.

SAŽETAK 3. OSNOVNI STAV: Kontinuirano i kućno mjerenje arterijskoga tlaka

Kontinuirano (automatsko) mjerenje arterijskoga tlaka

- Iako bi ordinacijski arterijski tlak trebalo smatrati referentnim, kontinuirano mjerenje arterijskoga tlaka može poboljšati predviđanje kardiovaskularnog rizika kod liječenih i neliječenih bolesnika.
- Normalne vrijednosti razlikuju se za ordinacijski i automatski izmjereni arterijski tlak (tablica 5)
- Treba razmisliti o kontinuiranom 24 satnom mjerenju arterijskoga tlaka, osobito:
 - kada je za vrijeme istog ili različitih pregleda nađena značajna varijabilnost ordinacijskoga arterijskoga tlaka
 - kada je izmjeren visok ordinacijski arterijski tlak kod osoba s inače niskim ukupnim kardiovaskularnim rizikom
 - kada postoji značajno odstupanje između vrijednosti arterijskoga tlaka izmjerenog u ordinaciji i kod kuće
 - kod sumnje na rezistenciju na farmakološku terapiju
 - kod sumnje na hipotenzivne epizode, osobito kod starijih i bolesnika sa šećernom bolesti
 - kod povišenog ordinacijskog arterijskog tlaka kod trudnica te
 - sumnje na preeklampsiju

Kućni arterijski tlak

- Mjerenje arterijskoga tlaka kod kuće ima kliničku važnost i pokazano je njegovo prognostičko značenje. Ta mjerenja potrebno je poticati zbog:
 - boljeg dobivanja informacija o sniženju arterijskoga tlaka pod utjecajem i za vrijeme terapije, i zbog toga o pokrivenosti terapijom kroz vrijeme od jedne do druge doze
 - poboljšavanja bolesnikovoga prihvaćanja terapijskoga plana
 - postojanja sumnji u tehničku pouzdanost/okolišne uvjete kontinuiranog mjerenja arterijskoga tlaka
- Mjerenje arterijskoga tlaka kod kuće ne treba poticati kada:
 - uzrokuje potištenost, strah i zabrinutost kod bolesnika
 - uzrokuje samostalnu promjenu terapijskog plana od strane bolesnika
- Normalne vrijednosti su različite za ambulantu/kliniku u odnosu na one izmjerene kod kuće (tablica 5)

- klinička procjena bi uglavnom trebala biti temeljena na 24-satnim dnevnim i/ili noćnim vrijednostima. Ostali podaci dobiveni iz kontinuiranog mjerenja su klinički obećavajući – no još uvijek u istraživačkoj fazi.

3.1.3 Kućni arterijski tlak (SAŽETAK 3)

Samomjerenje kod kuće ne može osigurati dodatne informacije o vrijednostima dnevnog arterijskoga tlaka dobivenog kontinuiranim mjerenjem. Međutim ova mjerenja mogu dati podatke koji su odgovarajući i približni podacima iz svakodnevnoga života. Prosjek tih vrijednosti kroz par dana ima neke prednosti nad kontinuiranim mjerenjem - nema utjecaja hipertenzije bijele kute, lakše su reproducibilna i predviđaju progresiju oštećenja organa i rizik od kardiovaskularnih događaja bolje u odnosu na ordinacijske vrijednosti [81,89,90,92,126,127]

Stoga mjerenje tlaka kod kuće može se preporučiti prije i tijekom liječenja zbog toga što ova relativno jeftina metoda može poboljšati bolesnikovo prihvaćanje liječenja [128].

Pri predlaganju samomjerenja tlaka kod kuće [75]:

- Treba koristiti potvrđene uređaje. Samo je nekoliko trenutno dostupnih uređaja za mjerenje tlaka na zapešću dobilo odbrenje za uporabu [76]; a ako se bilo koji od tih uređaja koristi tada bolesnik mora držati ruku u razini srca tijekom mjerenja.
- Prednost treba dati poluautomatskim uređajima radije nego živinim sfigmomanometrima kako bi se izbjegli problemi s edukacijom bolesnika vezano za uporabu, te pogreške očitavanja nastale zbog problema sa sluhom
- Bolesnik treba mjeriti tlak u sjedećem položaju nakon nekoliko minuta odmora, preferirano ujutro ili navečer. Informirati bolesnika kako vrijednosti mogu varirati zbog spontane varijabilnosti -promijenjivosti tlaka.
- Izbjegavati pretjerani broj mjerenja, te osigurati da mjerenja budu prije uzimanja lijeka čime se mogu dobiti informacije o učincima lijeka.
- Treba zapamtiti da kontinuirano (automatsko) mjerenje daje niže normalne vrijednosti nego kućno mjerenje u ordinaciji. Smatrati kako vrijednosti od 130-135/85 mmHg odgovaraju približno vrijednostima od 140/90 mmHg izmjerenim u ambulanti/klinici (tablica 5)
- Bolesniku treba dati jasna uputstva kako je važno priložiti liječniku dokumentaciju o izmjerenim vrijednostima te kako je važno ne mijenjati samostalno terapijski plan.

3.1.4. Hipertenzija bijelog ogrtača ili izolirana ambulantna hipertenzija

U nekih bolesnika je ordinacijski tlak trajno povišen, dok su dnevni ili 24-satni ili kućni tlak unutar normalnih granica. Ovo stanje je poznato pod nazivom hipertenzija bijele kute [129], premda se više preporuča opisniji, a manje mehanistički naziv, izolirana ordinacijska ili klinička hipertenzija, zato što razlika u kontinuiranom (automatskom) tlaku ne korelira s porastom ordinacijskog tlaka izazvanog uzbuđujućom reakcijom na liječnika ili sestru što je pravi učinak bijele kute [131,132]. Bez obzira na terminologiju, postoji dokaz kako izolirana ordinacijska hipertenzija može

Tablica 5 – Granične vrijednosti arterijskoga tlaka s obzirom na različit način mjerenja

	SAT	DAT
Ordinacija ili klinika	140	90
24-sata	125-130	80
Dan	130-135	85
Noć	120	70
Kućni	130-135	85

biti prisutna u 15% opće populacije, te da može značajno utjecati na broj (trećinu ili više) pojedinaca kod kojih je postavljena dijagnoza arterijske hipertenzije [106,133,134]. Postoje dokazi kako je u pojedinaca s izoliranom ambulantnom hipertenzijom manji kardiovaskularni rizik od onih koji imaju i ordinacijski i kontinuirani (automatski) povišeni tlak [90,92,106,133-138]. S druge strane neke, no ne sve studije, izvješćuju da je ovo stanje povezano s većom prevalencijom oštećenja organa i metaboličkim abnormalnostima od onih u normotenzivnih osoba, što upućuje da ovo možda nije klinički bezazlen fenomen [133]. Dokaz o njegovoj nepovoljnoj prognostičkoj važnosti je manje konzistentan u ishodima studija kada su podaci ispravno prilagođeni po dobi i spolu [92, 106,133, 138]. No, postoji jedan izvještaj koji govori kako je povezanost s učestalosti kardiovaskularnih događaja u osoba s izoliranom ambulantnom hipertenzijom između one kod osoba s normalnim arterijskim tlakom i osoba s hipertenzijom prisutnom i izvan ordinacije [133].

Teško je predvidjeti koji bolesnici s hipertenzijom u ordinaciji imaju u stvari i izoliranu ordinacijsku hipertenziju. Ovo je stanje učestalije kod stupnja 1 (blaga) hipertenzije, kod žena starije dobi, kod nepušača, u nedavno nastaloj hipertenziji, te kada postoji limitirani broj ordinacijskoga mjerenja tlaka [75]. Izolirana ordinacijska hipertenzija treba biti dijagnosticirana uvijek kada je ordinacijski tlak $\geq 140/90$ mmHg u najmanje tri mjerenja, dok je prosječna 24-satna i dnevna vrijednost unutar normalnih raspona. Ova dijagnoza se također može temeljiti na kućnim vrijednostima tlaka (kada je srednja vrijednost nekoliko kućnih mjerenja $<135/85$ mmHg, a ordinacijska vrijednost $\geq 140/90$ mmHg) imajući u vidu da osobe s izoliranom ordinacijskom hipertenzijom dijagnosticiranom kontinuiranim (automatski) mjerenjem tlaka ne moraju biti potpuno u istoj skupini identificiranoj s kućno izmjerenim tlakom [133,139]. Neke osobe mogu imati normalni kontinuirani (automatski) i visoki kućni, te obratno. Identifikacija izolirane kućne hipertenzije treba biti popraćena analizom prisutnosti metaboličkih čimbenika rizika i oštećenja organa. Kadgod postoje dokazi o oštećenju organa i visokom kardiovaskularnom riziku treba uvesti farmakološku terapiju. Nadalje promjena životnih navika i često praćenje preporučuju se u svih bolesnika s izoliranom ordinacijskom hipertenzijom iako je odlučeno da ih se u tom trenutku ne tretira lijekovima.

3.1.5. „Maskirana hipertenzija“ ili izolirana izvanambulantna hipertenzija

Opisan je također obrnuti fenomen od hipertenzije bijele kute: pojedinci s normalnim ordinacijskim tlakom (<140/90 mmHg) mogu imati povišen kontinuirani (automatski) ili kućni tlak. To stanje je definirano kao izolirana izvanambulantna ili maskirana hipertenzija (‘‘masked hypertension’’) [92,95,106,132-134,137,139-141]. Prevalencija u populaciji je skoro ista kao i kod izolirane ambulantne hipertenzije [106,133,134,141] te je izračunato da 1 od 7 ili 8 osoba s normalnim ordinacijskim tlakom spada u tu kategoriju [133]. Iako postoje ograničene informacije o perzistenciji ove pojave kroz vrijeme [142], te osobe pokazuju veću prevalenciju oštećenja organa [139] uz povećanu prevalenciju metaboličkih faktora rizika [133] u usporedbi sa osobama koje imaju stvarno normalni tlak. Rezultati studija su pokazali kako maskirana hipertenzija povećava kardiovaskularni rizik, koji je čini se blizu onome koji imaju hipertoničari [92,106,133,134,137,141].

Može se zaključiti da su studije napravljene u zadnjih par godina osigurale sve veći broj dokaza o važnosti izvanordinacijskoga mjerenja tlaka jer ona preciznije karakteriziraju težinu hipertenzije i identificiraju rizičnije profile kod nekih očito normotenzivnih pojedinaca. U nedavnoj dugoročnoj studiji 12-godišnji rizik od smrti se progresivno povećavao, od stanja normotenzije u ordinaciji, kući, i 24-satne definicije, do stanja hipertenzije po jednom, dva i tri modaliteta mjerenja tlaka [133]. Kontinuirana (automatska) i kućna mjerenja mogu osigurati korisne informacije iako naizgled nema povećanja kliničkog tlaka, posebno u osoba kod kojih su prisutni brojni faktori rizika te oštećenje organa.

3.1.6. Arterijski tlak za vrijeme vježbi i laboratorijskoga stresa

Tjelesni i mentalni stresori primijenjeni su u laboratoriju kako bi se procjenila reakcija tlaka na izazove stimuliranja i njihovih potencijalnih koristi u kliničkim ispitivanjima. Fizički stres uključuje aktivnu fizičku aktivnost (dinamičko ili statičko vježbanje) ili pasivni fizički stres, kao npr. presorni test hladnoćom. Mentalni stres se pobuđuje rješavanjem matematičkih, tehničkih problema, ili zadataka odlučivanja.[143].

Svi stresori povisuju arterijski tlak i procjenjuju se različiti individualni odgovori na njih s obzirom na predviđanje novonastale hipertenzije, oštećenja ciljnih organa te kardiovaskularnog incidenta ili smrti.

Podaci o predviđanju buduće hipertenzije su kontradiktorni [144]. Neke su studije izvijestile značajan i neovisan rizik za pojavu hipertenzije kod osoba koje su pokazale neproporcionalnu reakciju arterijskoga tlaka na vježbe [145], dok je kod muških civilnih osoba reakcija tlaka na mentalni stres predviđjela budući tlak i hipertenziju u 10 godišnjem praćenju[146]. Ipak, samo je mali postotak varijacije

budućeg tlaka objašnjen različitim reakcijama na mentalni stres, dok su ostale studije [147] imale negativne rezultate.

Što se tiče oštećenja organa, većina studija s normotenzivnim i hipertenzivnim osobama nije pokazala povezanost između presornog efekta dinamičke vježbe i hipertrofije lijeve klijetke nakon prilagodbe/podešavanja za arterijski tlak u mirovanju [148-154]. Međutim u nedavnim je istraživanjima otkriveno kako se promjena sistoličkoga tlaka iz mirovanja do submaksimalne vježbe pokazala kao snažan prediktor hipertrofije lijeve klijetke u prehipertenzivnih osoba [155].

Važnost reakcije tlaka na statične vježbe se rijetko spominje, ali u jednoj studiji se govori o tome kako nema značajne povezanosti između odgovora arterijskoga tlaka na stisak i hipertrofije lijeve klijetke [156], dok se opet u jednoj, no ne i ostalim studijama [157] izvješćuje kako je porast arterijskoga tlaka izazvan presornim testom na hladnoću predvidio masu lijeve klijetke[153]. U jednoj je studiji utjecaj arterijskoga tlaka u aritmetičkoj jednadžbi bio značajno povezan s koncentričnim remodeliranjem lijeve klijetke, ali ne i s njezinom masom[158], dok u drugim studijama nije nađena pozitivna povezanost između strukture lijeve klijetke i tog tipa odgovora arterijskoga tlaka [153,157].

Postoje kontradiktorni rezultati o tome kako pretjeran odgovor arterijskoga tlaka na vježbu biciklom može predvidjeti kardiovaskularni morbiditet i mortalitet neovisno o vrijednostima u mirovanju [149,159], iako su nedavno rezultati 21-godišnjeg praćenja pokazali da sistolički tlak izmjeren i u ležećem položaju i nakon 6 minuta vježbe daju prediktivne informacije o kardiovaskularnoj smrti, osobito kod osoba s blagim porastom arterijskoga tlaka [160]. Ipak, to se može razlikovati kod osoba s teškom hipertenzijom. Hoće li visoki arterijski tlak za vrijeme vježbe dati dodatne prognostičke informacije o arterijskome tlaku u mirovanju može ovisiti o utjecaju vježbe na udarni volumen srca. Ukoliko je vježbom izazvani porast istisnog volumena srca oštećen i nedostatan, što se može vidjeti kod teške hipertenzije, arterijski tlak kod vježbe ne može više imati nezavisnu prognostičku važnost. Postoje dokazi kako je smanjena redukcija sustavnog vaskularnog otpora tijekom vježbe povezana s lošijom prognozom [159,161].

U zaključku, rezultati nezavisne povezanosti odgovora arterijskoga tlaka na fizički i mentalni stres, buduće hipertenzije te oštećenja ciljnih organa nisu jednoznačni. Vežano uz predviđanje kardiovaskularnih događaja, gore spomenuta studija s 21-godišnjim praćenjem [160], upućuje kako testiranje vježbom može dati dodatne prognostičke informacije barem kod osoba s blagim porastom tlaka, jer u odsustvu ostalih faktora rizika i oštećenja organa odluka o terapijskoj intervenciji može biti teška. Konačno, ne smije se zaboraviti da su neinvazivna mjerenja tlaka za vrijeme vježbe ograničena na sistoličke vrijednosti i da je njihova preciznost mnogo manja od rezultata u mirovanju.

3.1.7. Centralni arterijski tlak

Zbog različitog nadodavanja dolazećeg i reflektiranog tlačnog vala (pressure waves) duž arterijskoga stabla, aortni sistolički i tlak pulsa (tj. tlak koji djeluje na razini srca, mozga i bubrega) mogu biti različiti od vrijednosti tlaka izmjerenih konvencionalno nad brahijalnom arterijom [162]. Nadalje, davno je utvrđeno kako antihipertenzivni lijekovi mogu različito djelovati na periferalni, centralni sistolički tlak i tlak pulsa [163]. Iz toga je proizašla potreba za istraživanjem invazivnog mjerenja centralnog tlaka. Nedavno je opisana metoda neinvazivne procjene aortnog tlaka računanjem augumentacijskog indeksa iz obrisa pulsog vala zabilježenog u perifernoj arteriji [164,165]. Korištenje ove metode je potvrdilo kako učinak antihipertenzivnih lijekova na centralni tlak i tlak pulsa nije jednak učinku uočenom na nivou brahijalne arterije [166,167]. Nadalje, rezultati dobiveni u velikoj podstudiji izvedeni iz randomiziranog testiranja pokazali su da je centralni tlak dobiven iz indeksa augumetacije značajno povezan s kardiovaskularnim događajima [166]. Međutim, prognostička uloga centralnog nasuprot perifernom tlaku treba se dalje potvrditi u velikim promatračkim i intervencijskim studijama.

3.2. Obiteljska i osobna anamneza (SAŽETAK 4)

Potrebno je uzeti detaljnu obiteljsku anamnezu s osobitom pažnjom na hipertenziju, šećernu bolest, dislipidemiju, preranu koronarnu bolest, moždani udar, perfirenu arterijsku ili bubrežnu bolest.

Klinička povijest treba uključivati: a) trajanje i prethodne vrijednosti visokoga tlaka; b) simptome sugestivne na sekundarne uzroke hipertenzije i uzimanja lijekova ili supstanci koje mogu povisiti tlak kao npr. slatki korijen (licorice), kapi za nos, kokain, amfetamini, oralni kontraceptivi, streoidi, nesteroidni protuupalni lijekovi, eritropoetin i ciklosporin; c) faktori životnog stila kao npr. uzimanje masti hranom (osobito životinjske), kuhinjske soli i alkohola, količina pušenja i fizičke aktivnosti, dobitka na tjelesnoj masi od rane odrasle dobi; d) ranija povijest ili sadašnji simptomi koronarne bolesti, zatajenja srca, cerebrovaskularne ili periferne vaskularne bolesti, bolesti bubrega, šećernoj bolesti, gihtu, dislipidemiji, astmi, ili bilo kojoj značajnoj bolesti i lijeka korištenog za njeno liječenje; e) prijašnja terapija antihipertenzivima, njeni rezultati i razni efekti; i f) osobni, obiteljski i faktori okoline koji mogu utjecati na tlak, kardiovaskularni rizik i smjer te rezultat terapije. Liječnici bi se također trebali raspitati o bolesnikovu hrkanju što može biti znak "sleep apnea" sindroma i povećanog kardiovaskularnog rizika.

3.3. Fizikalni pregled (SAŽETAK 5)

Osim arterijskoga tlaka, frekvencija srca treba biti pažljivo mjerena (puls kroz minimalno 30 sekundi ili dulje ako su primijećene aritmije) jer ponovljeno nalaženje vrijednosti

SAŽETAK 4. Smjernice za uzimanje anamnestičkih podataka

1. Trajanje i prijašnje vrijednosti arterijskoga tlaka
2. Znakovi sekundarne hipertenzije
 - a) obiteljska anamneza bubrežne bolesti (policistični bubrezi)
 - b) bubrežna bolest, infekcije mokraćnog sustava, hematurija, pretjerano i nekontrolirano korištenje lijekova (parenhimna bubrežna bolest)
 - c) uzimanje lijekova i drugih tvari: oralni kontraceptivi, slatki korijen (licorice), karbenoksolon, kapi za nos, kokain, amfetamin, steroidi, nesteroidni protuupalni lijekovi, eritropoetin, ciklosporin
 - d) epizode znojenja, glavobolje, anksioznosti, palpacija (feokromocitom)
 - e) epizode mišićne slabosti i tetanije (aldosteronizam).
3. Rizični čimbenici:
 - a) obiteljska i osobna anamneza za hipertenziju i kardiovaskularne bolesti
 - b) obiteljska i osobna anamneza za dislipidemije
 - c) obiteljska i osobna anamneza za šećernu bolest
 - d) pušenje
 - e) prehrambene navike
 - f) pretilost; učestalost i intenzitet tjelesne aktivnosti
 - g) hrkanje; "sleep apnea" (uz informacije od partnera)
 - h) karakter osobe
4. Simptomi oštećenja organa:
 - a) mozak i oči: glavobolja, vrtoglavica, nejasan vid, tranzitorna ishemijska ataka, osjetni i motorički ispad
 - b) srce: palpitacije, bol u prsima, zaduha, oticanje gležnjeva
 - c) bubrež: žeđ, poliurija, nikturija, hematurija
 - d) periferne arterije: hladne okrajine, intermitentna kladukacija
5. Ranija antihipertenzivna terapija:
 - a) vrsta lijeka, učinkovitost, nuspojave
6. Osobni, obiteljski i okolišni čimbenici

iznad normale može biti predskazatelj većeg rizika, povećanja simpatičke ili smanjenje parasimpatičke aktivnosti [62-65] ili zatajenja srca. Fizikalnim pregledom treba tražiti dokaze o dodatnim faktorima rizika, na znakove koji upućuju na sekundarnu hipertenziju, i na pokazatelje oštećenja organa. Opseg struka trebalo bi mjeriti za vrijeme stajanja, zatim izmjeriti tjelesnu masu i visinu te prema standardnoj formuli izračunati indeks tjelesne mase.

3.4. Laboratorijske pretrage (SAŽETAK 6)

Laboratorijske pretrage usmjerene su traženju dokaza o dodatnim čimbenicima rizika, uzrocima sekundarne hipertenzije i prisutnosti ili odsutnosti oštećenja ciljnih organa. Pretrage treba usmjeriti od najjednostavnijih prema složenijima. Što je bolesnik mlađi, što su više vrijednosti

SAŽETAK 5. Fizikalni pregled pri dijagnosticiranju sekundarne hipertenzije, oštećenja ciljnih organa i visceralne pretilosti

Znakovi sekundarne hipertenzije

- Obilježja Cushingova sindroma
- Kožne promjene karakteristične za neurofibromatozu (feokromocitom)
- Palpatorni bubregi (policistična bolest bubrega)
- Vaskularni šumovi u abdomenu (renovaskularna hipertenzija)
- Prekordijalni šumovi (koarktacija aorte, ili bolest aorte)
- Oslabljen i usporen femoralni puls (koarktacija aorte, bolest aorte)

Znakovi oštećenja ciljnih organa

- Mozak: šumovi nad karotidnim arterijama, senzorni, ili motorni deficit
- Retina: promjene na očnoj pozadini
- Srce: lokacija i karakter apikalnog udara, promjene srčanog ritma, galopni ritam, zastoj u plućima, periferni edemi
- Periferne arterije: odsutnost pulsa, oslabljen, ili asimetričan puls, hladne okrajine, ishemične kožne promjene
- Karotidne arterije: sistolički šumovi

Znakovi visceralne pretilosti

- Tjelesna masa
- Povećan opseg struka (mjereno stojeći)
M > 102 cm, Ž > 88 cm
- Povećan indeks tjelesne mase (kg/m²)
- Prekomjerna tjelesna masa ≥ 25 kg/m², pretilost ≥ 30 kg/m²

arterijskoga tlaka i brži razvoj hipertenzije, to treba dijagnostička obrada biti detaljnija. Ipak, stavovi o neophodnim laboratorijskim pretragama nisu još usuglašeni.

U prilično ujednačenim europskim okolnostima gdje su kardiovaskularne bolesti glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta, rutinska laboratorijska obrada trebala bi uključivati: glukozu u krvi natašte, ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliceride, mokraćnu kiselinu, kreatinin, kalij, hemoglobin i hematokrit; analizu urina uz test traku za određivanje mikroalbuminurije, sediment urina i EKG. Serumski kreatinin nije precizan pokazatelj bubrežne funkcije. Ipak, čak i malo povišenje može ukazati na bubrežno oštećenje i povećan kardiovaskularni rizik. Uz pomoć serumskoga kreatinina možemo procijeniti klirens kreatinina po Cockfort-Gault-ovoj formuli i glomerularnu filtraciju prema skraćenoj MDRD formuli. Uz te jednostavne postupke možemo identificirati bolesnike sa smanjenom glomerularnom filtracijom i povišenim kardiovaskularnim rizikom u kojih je serumski kreatinin još u rasponu normalnih vrijednosti (vidi 3.6.3). Kad je GUK natašte ≥ 5,6

SAŽETAK 6. Laboratorijske pretrage

Rutinske pretrage

- Glukoza natašte
- Ukupni serumski kolesterol
- Serumski LDL-kolesterol
- Serumski HDL-kolesterol
- Trigliceridi natašte
- Kalij u serumu
- Mokraćna kiselina u serumu
- Kreatinin u serumu
- Procjenjen klirens kreatinina (prema Cockcroft-Gaultovoj formuli), ili glomerularna filtracija (MDRD formula)
- Hemoglobin i hematokrit
- Analiza urina (uz test traku za određivanje mikrolbunurije i mikroskopski pregled)
- EKG

Preporučene pretrage

- Ultrazvuk srca
- Ultrazvuk karotidnih arterija
- Proteinurija kvantitativno (ako je test traka pozitivna)
- Indeks tlaka gležanj-nadlaktica
- Pregled očne pozadine
- Test opterećenja glukozom (ako je plazmatska glukoza natašte > 5,6 mmol/L)
- 24-satno mjerenje artrijskoga tlaka
- Brzina pulsog vala (pulse wave velocity) – tamo gdje je moguće

Proširena evaluacija (domena specijalista)

- Pretrage u svrhu otkrivanja oštećenja mozga, srca, bubrega i krvnih žila. Obavezni u kompliciranoj hipertenziji
- Pretrage za otkrivanje sekundarne hipertenzije u bolesnika u kojih to sugerira anamneza, fizikalni pregled, ili rutinski testovi: određivanje renina, aldosterona, kortikosteroida, kateholamina u plazmi i/ili urinu; angiografija; ultrazvuk bubrega; CT, MRI

mmol/l (100 mg/dl) preporuča se učiniti test tolerancije glukoze [168]. Višekratno izmjerene vrijednosti GUK-a ≥ 7,0 mmol/l (126 mg/dl) i poremećena tolerancija glukoze upućuju na šećernu bolest. [168]. Nekoliko je studija pokazalo korelaciju između visoko osjetljivog C reaktivnog proteina (hsCRP) i kardiovaskularnih incidenata, no njegova uloga u određivanju ukupnog kardiovaskularnog rizika nije jednoznačno određena. Iznimka su bolesnici s metaboličkim sindromom u kojih je dokazano kako je hsCRP povezan s značajno povećanim kardiovaskularnim rizikom [171,172]. Vrijednost drugih upalnih markera (fibrinogen, citokini, homocistein, BNP i dr.) u određivanju kardiovaskularnog rizika predmet su aktualnih istraživanja i njihova se upotreba u kliničkoj praksi za sada ne preporučuje.

3.5. Genske analize

Pozitivna obiteljska anamneza u hipertoničara ukazuje kako nasljeđe ima utjecaj u patogenezi ovoga poremećaja. Esencijalna hipertenzija je izrazito heterogen poremećaj što ukazuje na multifaktorijalnu etiologiju i poligenske abnormalnosti [174, 175]. Genske varijacije mogu osobu učiniti osjetljivom na određene faktore iz okoliša. Utvrđen je velik broj mutacija gena odgovornih za glavne mehanizme regulacije arterijskoga tlaka, ali njihova uloga u patogenezi esencijalne hipertenzije nije još uvijek razjašnjena. U genski predisponiranih hipertoničara mehanizmi metaboliziranja antihipertenziva mogu biti poremećeni, utječući tako na njihovu efikasnost i nuspojave. U tijeku su farmakogenetička i farmakogenomična istraživanja koja se bave tim pitanjima [176]. Nadalje, nekoliko je rijetkih monogenskih formi hipertenzije opisano, npr. aldosteronizam ovisan u glukokortikoidima, Liddlov sindrom i drugi u kojih mutacija jednog određenog gena u potpunosti objašnjava patologiju i određuje najbolju terapiju [177].

3.6. Utvrđivanje oštećenja ciljnih organa (Sažetak 7)

Supklinička oštećenja ciljnih organa treba pomno tražiti, s obzirom da su ona međustadij u razvoju vaskularne bolesti i odrednice ukupnog kardiovaskularnog rizika. Brojni, danas dostupni dokazi ukazuju na ključnu ulogu supkliničkih oštećenja ciljnih organa u određivanju kardiovaskularnog rizika u osoba sa i bez povišenog arterijskoga tlaka.

1. Više je istraživanja pokazalo kako je mikroalbuminurija povezana s kardiovaskularnim rizikom ne samo u dijabetičara nego i u ostalih bolesnika [178-184]. Štoviše, povišen rizik zapažen je i pri vrijednostima proteinurije manjim od onih definiranih kao mikroalbuminurija [181,182,185,186].
2. Opetovano se potvrđuje nepovoljna, negativna prognostička uloga hipertrofije lijeve klijetke [187-189], kao i zadebljanje intime i medije karotida [190-193]. Njihova je učestalost u prosječnih hipertoničara znatno veća nego što se otkrije rutinskom obradom [194]. Bez UZV do 50% hipertoničara se pogrešno svrstava pod nizak, ili srednji kardiovaskularni rizik, dok bi ih prisutnost srčanog ili vaskularnog oštećenja svrstala u grupu većeg rizika [194].
3. Retrospektivne analize prospektivnih studija [57-61,195] pokazale su da je terapijsko smanjenje proteinurije i hipertrofije lijeve klijetke povezano s manjom incidencijom kardiovaskularnih incidenata. Stoga je utvrđivanje oštećenja ciljnih organa preporučljivo ne samo radi kvantificiranja ukupnog kardiovaskularnog rizika nego i radi uvida u protektivno djelovanje terapije.

Zbog svega navedenog ove smjernice, kao i one iz 2003. godine posvetile su dio u raspravi o oštećenju ciljnih organa, kao i metodama njihovog otkrivanja. Određivanje proteinurije trebao bi biti rutinski postupak u svih hipertoničara, kao i u bolesnika s metaboličkim sindromom čak i kod visoko normalnih vrijednosti arterijskoga tlaka.

SAŽETAK 7. OSNOVNI STAV: Utvrđivanje supkliničkih oštećenja ciljnih organa

Budući da su supklinička oštećenja ciljnih organa međustadij u razvoju vaskularne bolesti i pretkazatelj ukupnog kardiovaskularnog rizika, treba ih pomno tražiti prikladnim tehnikama:

1. **Srce** – elektrokardiografija treba biti dio rutinske obrade hipertoničara u svrhu utvrđivanja hipertrofije, ili naprezanja lijeve klijetke, ishemije i aritmija. Ehokardiografija se preporučuje kada je potrebno preciznije određivanje hipertrofije lijeve klijetke (koncentrična hipertrofija ima najlošiju prognozu). Transmitralnim Dopplerom možemo utvrditi dijasstoličku disfunkciju.
 2. **Krvne žile** – UZV karotida se preporuča kad se smatra potrebnim utvrditi vaskularnu hipertrofiju, ili asimptomatsku aterosklerozu. Gubitak elasticiteta u velikim arterijama (što dovodi do izolirane sistoličke hipertenzije u starijih) može se mjeriti brzinom pulsno vala. Preporuča se, ali je dostupnost metode još uvijek mala. Nizak indeks tlaka gležanj-nadlaktica upućuje na bolest perifernih arterija.
 3. **Bubrezi** – hipertenzijom uvjetovano bubrežno oštećenje očituje se reduciranom bubrežnom funkcijom i povećanom albuminurijom. Rutinski bi trebalo određivati glomerularnu filtraciju (MDRD formula - za koju su potrebni podaci o dobi, spolu i rasi) ili klirens kreatinina (Cockfort-Gault formula - za koju je još potrebna tjelesna masa). Test trakom trebalo bi određivati prisutnost proteinurije u svih hipertoničara. Ako je proteinurija određena test trakom negativna, trebalo bi odrediti prisutnost mikroalbuminurije u „spot“ urinu i usporediti s ekskrecijom kreatinina.
 4. **Pregled očne pozadine** – preporuča se samo u teških hipertoničara. Uz iznimku u mladih bolesnika, blage promjene na retini su nespecifične. Krvarenje, eksudati i edem papile prisutni su u teškoj hipertenziji i povezani s povišenim kardiovaskularnim rizikom.
 5. **Mozak** – tihi infarkti, lakunarni infarkti, mikrokrvarenja i lezije bijele tvari nisu rijetki u hipertoničara, a mogu se utvrditi CT-om ili MR-om. Troškovi i nedostupnost ne bi smjeli smanjiti njihovu upotrebu. U starijih hipertoničara kognitivni testovi mogu pomoći u otkrivanju početne moždane deterioracije.
- Na tbl. 4 sažeti su dostupnost, prognostička vrijednost i troškovi procedura za otkrivanje supkliničkih oštećenja ciljnih organa.

Ehokardiografija i ultrazvuk krvnih žila preporučuju se posebno u bolesnika u kojih oštećenje ciljnih organa nije utvrđeno rutinskom obradom npr. elektrokardiogramom, i u starijih osoba u kojih je česta srčana hipertrofija i bolest krvnih žila. Također, korisne informacije o vaskularnom oštećenju možemo dobiti određujući brzinu pulsno vala.

Ipak, ta tehnika još nije dovoljno proširena te je njena upotreba poželjna, ali još uvijek često neizvediva.

Metode za evaluaciju oštećenja organa detaljno su opisane u tekstu koji slijedi.

3.6.1. Srce

U svih bolesnika s povišenim arterijskim tlakom elektrokardiografija bi trebala biti dio rutinske obrade. Osjetljivost u otkrivanju hipertrofije lijeve klijetke je niska, ali hipertrofija procijenjena uz pomoć Sokolow-Lyon indeksa ($SV_1 + RV_{5-6} > 38\text{mm}$), ili Cornellovog umnoška (*Cornell voltage QRS duration product*) ($> 2440\text{ mm}\cdot\text{ms}$) je neovisan prognostički faktor kardiovaskularnog rizika [187]. Također je i vjerodostojna kao pokazatelj srčanog oštećenja te u praćenju regresije tog oštećenja tijekom liječenja, posebno u bolesnika starijih od 55 godina [195-196]. Elektrokardiografijom također možemo utvrditi znakove naprezanja lijeve klijetke, ishemijske, smetnje provođenja i aritmije, uključujući fibrilaciju atrijsku, koje nisu rijetke u starijih hipertoničara. Holter EKG je indiciran kad želimo verificirati aritmijske, ili ishemijske epizode. Pomoću njega također možemo utvrditi smanjenu varijabilnost srčane frekvencije što se može javiti u teškoj hipertenziji [72]. Međutim, negativna prognostička vrijednost tog nalaza u hipertenziji nije dokazana, iako je pokazana u srčanom zatajenju i nakon infarkta miokarda [197-199].

Iako nije pošteđena tehničkih ograničenja (subjektivnost pri pregledu, loša kvaliteta prikaza u pretilih bolesnika i bolesnika s KOPB-om i dr.), ehokardiografija je osjetljivija od EKG-a u utvrđivanju hipertrofije lijeve klijetke [200], procjeni kardiovaskularnog rizika [188], te pomaže u preciznijoj procjeni ukupnog rizika i usmjerava liječenje. Odgovarajuća evaluacija uključuje mjerenje debljine interventrikularnog septuma, stražnje stijenke lijeve klijetke i dijastolički promjer, uz kalkulaciju mase lijeve klijetke prema važećoj formuli [201]. Iako je korelacija između indeksa mase lijeve klijetke i kardiovaskularnog rizika kontinuirana, granična vrijednost od 125 g/m^2 za muškarce i 110 g/m^2 za žene koristi se u neinvazivnoj procjeni hipertrofije lijeve klijetke. I koncentrična hipertrofija (omjer stijenka/radijus ≥ 0.42 uz povećanu masu lijeve klijetke) [202], i ekscentrična hipertrofija (omjer stijenka/radijus < 0.42 uz povećanu masu lijeve klijetke, i koncentrična pregradnja (omjer stijenka/radijus ≥ 0.42 uz normalnu masu lijeve klijetke) povezane su s povišenom incidencijom kardiovaskularnih bolesti. Ipak, koncentrična hipertrofija najizrazitije povisuje taj rizik [203,204].

Također, ehokardiografija omogućuje procjenu sistoličke funkcije lijeve klijetke; ejskijska frakcija i ostali pokazatelji (kao npr. *endocardial and midwall fractional shortening*) mogući su dodatni prediktori kardiovaskularnih incidenata [205,206]. Punjenje lijeve klijetke u dijastoli (mjera takozvane „dijastoličke disfunkcije“) određuje se uz pomoć Dopplera mjerenjem omjera E i A vala transmitralnog

prototka krvi, vremena rane dijastoličke relaksacije i priljeva krvi u lijevi atrij [207]. Korisne informacije pruža i tkivni Doppler na lateralnom mitralnom anulusu [208]. Velika je važnost tih pokazatelja s obzirom da se velik udio (do 50%) srčanih zatajenja može objasniti dijastoličkom disfunkcijom, uz očuvanu sistoličku funkciju [209]. Dijastolička disfunkcija česta je u bolesnika s povišenim arterijskim tlakom i javlja se u najmanje četvrtine starijih hipertoničara [210]. Kao što je spomenuto, dijastolička disfunkcija može se javiti bez oštećenja sistoličke funkcije, čak i bez hipertrofije lijeve klijetke. Postoje dokazi kako dijastolička disfunkcija povećava rizik za fibrilaciju atrijsku [211]. Dvije studije su pokazale da dijastolička disfunkcija pretkazuje zatajenje srca [206] i povezana je s povišenom incidencijom ukupnog mortaliteta [212]. Konačno, ehokardiografijom utvrđujemo prisutnost i stupanj povećanja lijevog atrijskog, što je povezano s rizikom za pojavu fibrilacije atrijske, kardiovaskularne bolesti i smrti [214-216]. Također, moguće je verificirati regionalne ispade kontraktilnosti zbog ishemijske ili preboljelog infarkta miokarda.

Magnetska rezonancija, scintigrafija miokarda, ergometrija i koronarografija rezervirane su za posebne indikacije. Rentgenska snimka prsnog koša koristan je dodatni postupak u bolesnika koji se prezentiraju dispnejom, ili ukoliko želimo analizirati velike intratorakalne krvne žile i plućnu cirkulaciju. Inače, rentgenska snimka prsnog koša smatra se opsoletnim u utvrđivanju hipertenzivne bolesti srca.

U posljednje vrijeme raste interes za mogućnost određivanja stupnja fibroze miokarda. Time bi se preciznije mogao predvidjeti ishod nego što to možemo samim određivanjem povećanja mase lijeve klijetke. Tehnika se temelji na reflektivnosti ultrazvučnog prikaza [217,218]: cikličke varijacije povratnog signala mogu u određenoj mjeri bolje reflektirati kontraktilna svojstva miokarda nego kolagena. Ehoreflektivnost je pokazala da sastav tkiva u hipertrofičnoj klijetki može varirati i da lijekovi koje koristimo u svrhu redukcije hipertrofije različito utječu na redukciju fibroze [219]. Magnetska rezonancija je do danas najpreciznija metoda za određivanje stupnja fibroze miokarda, ali visoka cijena pretrage onemogućuje široku primjenu. Također, predmet istraživanja su cirkulirajući razgradni produkti kolagena [219], no oni su samo dijelom srčanog porijekla.

3.6.2. Krvne žile

Nekoliko je neinvazivnih metoda dostupno za određivanje poremećaja strukture i funkcije velikih krvnih žila u hipertenziji. Ultrazvuk karotida, uz određivanje debljine intima-medija (IMT) ili prisutnosti plakova, ima pozitivnu prediktivnu vrijednost za pojavu i infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta [190-193]. Iako učestalost kardiovaskularnih incidenata raste kontinuirano s povećanjem IMT karotida, granična vrijednost za IMT zajedničke karotidne arterije je $> 0,9\text{ mm}$. Ultrazvuk zajedničke karotidne arterije određuje samo vaskularnu hipertrofiju, a za procjenu

ateroskleroze potrebno je učiniti UZV bifurkacije karotida ili unutarnje karotidne arterije koje su češća mjesta nastanka plakova [220-222]. Prisutnost plaka određuje IMT > 1,3 mm ili žarišno zadebljanje više od 0,5 mm, odnosno > 50% vrijednosti okolne IMT vrijednosti [220-222]. Ovakve su promjene česte u neliječenih hipertoničara i bez oštećenja ciljnih organa pri rutinskoj obradi, tako da bi UZV karotida mogao otkriti vaskularna oštećenja i preciznije odrediti kardiovaskularni rizik [194]. Također, arterijska oštećenja možemo utvrditi indeksom tlaka gležanj-nadlaktica < 0,9 mm. Nizak indeks gležanj-nadlaktica znak je bolesti perifernih arterija i općenito uznapredovale generalizirane ateroskleroze [56], dok je IMT karotida pokazatelj ranih vaskularnih promjena [220]. Osim toga, nizak indeks tlaka gležanj-nadlaktica povezan je s razvojem angine, infarkta miokarda, kongestivnog zatajenja srca, potrebom za aortokoronarnim premoštenjem, cerebrovaskularnim inzultom, učestalosti operativnih zahvata na karotidama i perifernim arterijama [15,223-226], a u bolesnika s višežilnom koronarnom bolešću znači dodatan rizik [227].

Posljednjih 10-ak godina provedena su brojna istraživanja o krutosti velikih arterija, jednom od najvažnijih patofizioloških čimbenika nastanka izolirane sistoličke hipertenzije [228]. Određivanje arterijske krutosti mjerenjem promjena u promjeru krvnih žila ovisno o arterijskom tlaku je kompleksno i nije pogodno za kliničku upotrebu. S druge strane, mjerenje karotidno-femoralne brzine pulsog vala jednostavna je, neinvazivna i dovoljno precizna mjera arterijske krutosti [28]. Ima neovisnu prediktivnu vrijednost za ukupan mortalitet, kardiovaskularni morbiditet, koronarne incidente i inzulte u bolesnika s nekomplikiranom esencijalnom hipertenzijom [54,55,229,230]. Kao granična vrijednost za krutost aorte određena je vrijednost > 12 m/s. Klinička upotreba brzine pulsog vala doprinijela bi točnijem utvrđivanju arterijskog oštećenja, međutim dostupnost ove tehnike još je uvijek ograničena na istraživačke centre.

Kao što je navedeno u tablici 4 nekoliko drugih metoda za određivanje vaskularnog oštećenja ne može biti preporučeno za kliničku upotrebu zbog različitih razloga. Povećan omjer stijenka-lumen malih arterija može se mjeriti u supkutanom tkivu dobivenom glutealnom biopsijom. Tom metodom možemo dokazati rane vaskularne promjene u šećernoj bolesti i hipertenziji [231-234] i predskazati kardiovaskularni morbiditet i mortalitet [235], no invazivnost pretrage čini je neadekvatnom za opću upotrebu. CT uređaji visoke rezolucije mogu kvantificirati udio kalcija u stijenci koronarnih arterija [236], ali ograničena dostupnost i visoki troškovi realni su problemi. Endotelna disfunkcija sugerira ishode u nekoliko kardiovaskularnih bolesti [237,238], ali podaci za hipertenziju su nedostadni [239]. Nadalje, tehnike za određivanje endotelnog odgovora na različite stimuluse su invazivne i dugotrajne. Konačno, metode nisu standardizirane i nesigurno je mogu li endotelne promjene utvrđene u jednom organu biti reprezentativne za

cijeli krvožilni sustav. Ipak, brojna su istraživanja u tijeku i moguće je da će jednostavni testovi, ili cirkulirajući markeri endotelne disfunkcije biti dostupni u budućnosti [240].

3.1.3. Bubrezi

Dijagnoza hipertenzijom izazvanog bubrežnog oštećenja temelji se na nalazu smanjene bubrežne funkcije i/ili povišenih vrijednosti albuminurije [241]. Bubrežna insuficijencija klasificira se prema procijenjenoj glomerularnoj filtraciji izračunatoj pomoću skraćene MDRD formule, koja zahtijeva dob, spol, rasu i vrijednosti serumskog kreatinina [52]. Vrijednosti glomerularne filtracije manje od 60 ml/min/1.73m² označuju stadij 3 kronične bubrežne bolesti, dok vrijednosti ispod 30 odnosno 15 ml/min/1.73m² označuju stadij 4 odnosno 5 kronične bubrežne bolesti [242]. Cockfort-Gault formula procjenjuje klirens kreatinina i temelji se na dobi, spolu, tjelesnoj masi i serumskom kreatininu [51]. Ova formula adekvatno procjenjuje klirens kreatinina do vrijednosti glomerularne filtracije od 60 ml/min, ali u bubrežnoj bolesti stadij 3-5 procjenjuje klirens kreatinina [242]. Obje formule pomažu u otkrivanju blagih poremećaja bubrežne funkcije dok su vrijednosti serumskog kreatinina još u rasponu normalnih vrijednosti [242]. Na smanjenje glomerularne filtracije i povišen kardiovaskularni rizik također može ukazati povišena razina serumskog cistatina C [243].

Blago povišenje vrijednosti serumskog kreatinina (do 20%) može se pojaviti pri uvođenju, ili povišenju doze, antihipertenziva i to ne treba shvatiti kao znak progresivnog bubrežnog oštećenja. U neliječenih hipertoničara često se javlja hiperuricemija (posebno u preeklampsiji) koja korelira sa smanjenim bubrežnim protokom i nastankom nefroskleroze [244].

Dok povišene vrijednosti serumskoga kreatinina i nizak procijenjeni klirens kreatina (ili glomerularna filtracija) ukazuju na nisku glomerularnu filtraciju, povišene vrijednosti albuminurije, ili proteinurije ukazuju na oštećenja glomerularne bazalne membrane. Mikroalbuminurija pretkazuje (vidi tbl. 2) razvoj dijabetičke nefropatije i u tipu 1 i u tipu 2 šećerne bolesti [245], dok jasna proteinurija upućuje na razvijeno oštećenje bubrežnog parenhima [246]. Mikroalbuminurija, čak i na gornjoj granici normalnih vrijednosti [247], ima pozitivnu prediktivnu vrijednost za kardiovaskularne incidente u hipertoničara sa i bez šećerne bolesti [178-186,248]. Nekoliko studija pokazalo je kontinuiranu povezanost ukupnog mortaliteta i omjera proteinurije i kreatinina (u muškaraca $\geq 3,9$ mg/g, u žena $\geq 7,5$ mg/g) [185,186]. Stoga je naziv mikroalbuminurija neadekvatan (i zbog toga što naziv sugerira neznatno oštećenje) i mogao bi teoretski biti zamijenjen nazivom „albuminurija niskog stupnja“ [248]. Mikroalbuminurija se može odrediti iz „spot“ urina određivanjem omjera urinarnog albumina i kreatinina [242]. Dvadesetčetirisatna mokraća je neadekvatna zbog često neispravnog sakupljanja od strane

bolesnika. Klasičnom test trakom može se odrediti albuminurija $>300\text{mg/g}$ kreatinina, a posebne test trake mogu detektirati mikroalbuminuriju već od 30 mg/g kreatinina. Osjetljivije test trake za detektiranje nižih vrijednosti albuminurije su predmet istraživanja.

U zaključku možemo reći da oštećena bubrežna funkcija korelira s učestalosti kardiovaskularnih incidenata i smrti, čak i u liječenih bolesnika [179,249-253]. Zbog toga glomerularnu filtraciju treba uz pomoć već spomenutih formula odrediti u svakog hipertoničara, kao i proteinuriju uz pomoć test trake. Ako je test trakom proteinurija negativna, treba utvrditi postoji li albuminurija niskog stupnja iz „spot“ urina uz pomoć komercijalnih metoda u barem 2 odvojena mjerenja. Albuminuriju treba prilagoditi prema vrijednostima kreatinina u mokraći i prema spolu.

3.6.4. Pregled očne pozadine

Za razliku od vremena kada su Keith, Wagener i Barker klasificirali hipertenzivne promjene na retini u četiri stupnja, većina hipertoničara danas se otkriva u ranoj fazi bolesti pa se hemoragije i eksudati (stadij 3) a pogotovo edem papile (stadij 4) vidaju razmjerno rijetko. Nasuprot tomu, stadij 1 (fokalno ili difuzno suženje arteriola) i stadij 2 (arteriovenska ukrižanja) retinalnih promjena puno se češće otkrivaju. Te blage promjene na očnoj pozadini detektiraju se češće od ostalih markera oštećenja ciljnih organa (hipertrofija lijeve klijetke, karotidni plakovi, mikroalbuminurija) [255], ali njihova prognostička vrijednost tek se treba utvrditi [255-257]. Ove promjene su najčešće nespecifične alteracije arteriola, osim u mladih bolesnika gdje bilo kakve promjene na očnoj pozadini trebaju pobuditi pažnju. Nadalje, dobro je poznato kako je stupanj III i IV retinalnih promjena povezan s povišenim rizikom od kardiovaskularnih događaja [258, 259]. Proučavane su i razvijene objektivnije metode okularnog oštećenja u hipertenziji [260]. Naprimjer, digitalizirane retinalne fotografije mogu se analizirati poluautomatskim programom koji određuje geometrijske i topološka svojstva arteriolarnog i venularnog stabla. Ova je metoda otkrila topološke promjene retinalnog stabla uzrokovane povišenim tlakom [261] i pokazala kako suženja retinalnih krvnih žila mogu prethoditi razvitku hipertenzije [262,263]. No, uporaba gore navedene metode još je uvijek u domeni istraživanja.

3.6.5. Mozak

U bolesnika koji su preboljeli moždani udar napredne tehnike vizualizacije omogućuju pogled na postanak, prirodu i lokaciju oštećenja [264,265]. Kompjutorizirana tomografija glave (CT) standardna je metoda u dijagnozi moždanog udara, ali, osim izuzetka brzog prepoznavanja intrakranijskog krvarenja, CT se progresivno zamjenjuje Magnetskom rezonancijom (MRI). MRI može otkriti ishemijsku ozljedu u svega par minuta po okluziji krvne žile. Nadalje, MRI, ponaosob u FLAIR protokolu,

superiorniji je nad CT-om u otkrivanju tihih moždanih infarkta koji su većinom mali i duboki (lakunarni infarkti). Magnetskom rezonancom otkriveni mali tihi moždani infarkti, mikrokrvarenja i lezije bijele tvari nisu rijetke u općoj populaciji [266,267]. Njihova prevalencija povećava se sa dobi i hipertenzijom te su povezani sa povišenim rizikom od moždanog udara, kognitivnog propadanja i demencije [267-269]. Dostupnost i troškovi onemogućuju magnetsku rezonanciju da bude široko dostupna pri evaluaciji starijih hipertoničara, no tihi infarkti mogu se zamijetiti u svih hipertoničara sa neurološkim poremećajima, ponaosob gubitkom pamćenja. Budući da su kognitivne promjene u starijih većinom vezane uz hipertenziju u kliničkoj procjeni starijih hipertoničara veliku cijenu imaju testovi kognitivne funkcije.

4. ČINJENIČNI DOKAZI DOBIVENI U KLINIČKIM POKUSIMA ZA TERAPIJSKE POSTUPKE U HIPERTENZIJU

Prije prikaza preporuka za liječenje hipertoničara, raspravit će se o snazi raspoloživih dokaza o koristi povezanoj s antihipertenzivnih liječenjem. Usporedit će se i povoljni učinci različitih razreda antihipertenziva. Preporuke o liječenju hipertenzije nastavljamo sa dokazima o korisnosti antihipertenzivne terapije kao i dokazima o dobiti određenih skupina lijekova. Danas je prihvaćeno kako randomizirane studije koje se bave fatalnim i ne-fatalnim ishodima predstavljaju najjače dostupne dokaze. No, također je poznato kako i randomizirane terapijske studije imaju ograničenja [3,273,274].

To uključuje potrebu za odabirom starijih ili pak visokorizičnih bolesnika kako bi maksimizirali broj sakupljenih događaja i tako povećali statističku snagu kliničkog pokusa-studije, što znači kako su slabije zastupljeni mlađi bolesnici s manjim rizikom te je malo izravnih dokaza o korisnosti liječenja u velikom dijelu hipertenzivne populacije. Nadalje, programi liječenja i terapijski postupnici, razlikuju se od onih primjenjivanih u studijama prema onima koji se koriste u svakodnevnoj praksi. Tako se u studijama lijekovi nastavljaju primjenjivati bez obzira na izostanak učinka na vrijednosti arterijskog tlaka. U praksi to nije slučaj jer ordinarijus ukoliko primjeti da lijek ne djeluje promijeni lijek učinkovitijim. Stoga u studijama, no ne i u praksi, korisnost od lijeka u ispitanika koji odgovore na liječenje su razvodnjeni manjom korisnosti u osoba koje ne odgovaraju na terapiju.

Možda najvažnije ograničenje studija jest kratak vremenski period trajanja studija (u većini slučajeva 4 do 5 godina). To je u nesrazmjeru s realnim uvjetima i očekivanim trajanjem života i predviđenim vremenom liječenja koje za srednjovječne hipertoničare iznosi od 20 do 30 godina. Dugoročni učinak terapije te učinak klase lijekova proučavani su nakon studija, no ti rezultati, budući da su proistekli iz nekontroliranih uvjeta, imaju ograničenu vrijednost.

Dodatni pristup u procjeni korisnosti liječenja je korištenje supkliničkih krajnjih ciljeva kao što je supkliničko oštećenje ciljnih organa. Rezultati studija baziranih na tim krajnjim ciljevima nemaju toliku težinu kao što su to rezultati bazirani na „teškim“ krajnjim ishodima (fatalnim ili nefatalnim infarktom miokarda, moždanim udarom, kardiovaskularnim ili sveukupnim mortalitetom). Ipak, mnogo dokaza ukazuju kako nekoliko pokazatelja supkliničkog oštećenja organa ima snažno prediktivno značenje za fatalne i nefatalne događaje, te kako su terapijom izazvane promjene proteinurije, elektrokardiografa i ehokardiografskoga zapisa hipertrofije lijeve klijetke prediktivne za konačan ishod, tj. smanjenje „teških“ krajnjih ciljeva (vidi odjeljke 3.6 i 4.5). Ta opažanja, te jednostavna činjenica kako se ti događaji ne mogu dogoditi u zdravom kardiovaskularnom sustavu, nego im uvijek mora prethoditi promjena u strukturi organa ili pak njegovoj funkciji, čini ovaj pristup važnim. Stoga, na značenju dobivaju studije koje kao glavni cilj imaju oštećenje ciljnoga organa. Za procjenu koristi liječenja kroz dulji period vremena može se koristiti procjena incidencije ili pogoršanja bolesti s dodatnim prognostičkim učinkom kao što su šećerna bolest, metabolički poremećaji i kronična bubrežna bolest.. Kronično bubrežno zatajenje povezano je s velikim povećanjem kardiovaskularnoga rizika [186, 277] i korišteno je zaista kao ciljni ishod u nekoliko studija. Novonastala šećerna bolest se također koristi kao intermedijarni kranji cilj, a njegova prediktivna vrijednost raspravljena je detaljno u odjeljku 4.5.5.

Naposljetku, uvijek kada su bile korisne, informacije dobivene metaanalizama su uzete u razmatranje, no rezultati metaanaliza ne predstavljaju nužno najsnažnije dokaze i nisu od najvažnijeg značaja. Metaanalize imaju svoja ograničenja, premda imaju jaču statističku snagu i vrijednost nego pojedinačne studije. Po definiciji to su „post-hoc“ analize s arbitrarnim izborom studija koje su u njih uključene. Uključene studije nisu homogene, s razlikama koje često nisu pogodne za pravilnu usporedbu i obradu statističkim testovima. Stoga su rezultati metaanalizea kritički uzeti u obzir kao uostalom i svi drugi izvori informacija.

4.2. Činjenični dokazi dobiveni u kliničkim pokusima koji su uspređivali aktivno liječenje s placebom

Mnoge randomizirane, placebo kontrolirane studije, koje su istraživale učinke sniženja arterijskoga tlaka dale su nejednoznačne rezultate [278-291]. One su bile uključene u nekoliko metaanaliza s impresivno velikim brojem ispitanika [10,292-299]. Rezultate možemo prikazati kako slijedi: 1.) antihipertenzivno liječenje dovodi do smanjenja kardiovaskularnog pobola i smrtnosti, ali nema utjecaja na ukupni mortalitet. 2.) korist od liječenja je prisutna i u starijih osoba, uključivši bolesnike s izoliranom sistoličkom hipertenzijom; 3.) smanjenje kardiovaskularnoga rizika slično je i u muškaraca i žena, te u pripadnika svih

rasnih skupina (bijelaca, crnaca, azijata) što ukazuje kako je prisutno u različitim etičkim skupinama; 4.) promatrajući specifične učinke, antihipertenzivna je terapija povezana sa smanjenjem rizika od fatalnog i nefatalnog moždanog udara (oko 30-40%), i smanjenjem koronarnih događaja premda u nešto nižem postotku (20%). Konačno, čini se kako liječenje značajno smanjuje incidenciju srčanoga zatajenja.

Metaanalize placebo kontroliranih studija također su analizirale učinak liječenja različitim pojedinim razredima antihipertenziva, no usporedbe su teške zbog dobivenih različitih vrijednosti arterijskog tlaka postignutih aktivnim liječenjem prema placebo u različitim studijama. No ipak, sveukupni rezultati pokazuju blagotvoran utjecaj na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet kao i na ostale specifične događaje kada su tijazidski diuretici ili beta blokatori primijenjeni kao prvi lijek. Međutim, dobar je učinak postignut i kada se kao prvi lijek primjenio ACE inhibitor ili blokator kalcijevih kanala [292,293].

Dokazi o korisnosti snižavanja arterijskog tlaka doveli su do zaključka kako je etički neprihvatljivo provoditi placebo kontrolirane pokuse kakvi su se prije primjenjivali, npr. uspoređujući rezultate aktivnog liječenja s neliječenom placebo kontroliranim skupinama. Zbog tih je razloga u novijih studija lijek čije djelovanje je bilo istraživano bio uspoređivan s placebo skupinom bolesnika koji su bili liječeni drugim antihipertenzivom. Takve su studije pokazale učinkovitost različitih antihipertenzivnih lijekova potvrđujući također korist i od malog snižavanja arterijskoga tlaka pa i onda kada su vrijednosti arterijskoga tlaka ispod dogovorenih graničnih vrijednosti za hipertenziju. U HOPE studiji, u bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom (većinom zbog infarkta miokarda u anamnezi), a koji su zbog toga bili liječeni s velikim brojem lijekova, primjena ramiprila uzrokovala je blago sniženje tlaka (oko 3 mmHg sistoličkog tlaka) i redukciju kardiovaskularnih događaja od 22% u usporedbi s placebo skupinom [300]. U FEVER studiji, blokator kalcijevih kanala felodipin je uspoređen sa skupinom koja je primala placebo u hipertoničara s umjerenim rizikom čiji je tlak snižen do vrijednosti nižih od 160/90mmHg prijašnjom terapijom [301]. U skupini na felodipinu postigle su se niže vrijednosti arterijskoga tlaka u odnosu na placebo skupinu (-3.5/-1.5 mmHg), te je postignuto sveukupno sniženje incidencije kardiovaskularnih događaja od 28%. U EUROPA studiji [302], u bolesnika s koronarnom bolesti (te shodno tome u podlozi višestruko me liječenju), sniženje tlaka (-5/-2 mmHg) ACE inhibitorom (perindopril s mogućnošću dodatka indapamida) praćeno je s blagotvornim učinkom na kardiovaskularni sustav u komparaciji s placebo neovisno o početnim vrijednostima arterijskoga tlaka. U ACTION studiji je u bolesnika s anginom pektoris uočeno umjereno sniženje tlaka u bolesnika koji su uzimali sporo otpuštajući nifedipin koji je bio dodatan povrh ostale terapije te je također u usporedbi

s placebo skupinom došlo do značajnijeg sniženja kardiovaskularnog rizika, no samo u bolesnika koji su početno bili hipertoničari [303,304]. Redukcija kardiovaskularnog mortaliteta također je zamijećena u CAMELOT studiji u liječenih koronarnih bolesnika gdje je dodatak amlodipina više snizio tlak nego što je postignuto u placebo skupini [305]. Iznenadujuće, u slično dizajniranoj studiji s koronarnim bolesnicima i s približno istim razlikama u vrijednostima arterijskoga tlaka gdje je bio korišten samo ACE inhibitor nije se dokazao povoljniji učinak u odnosu na placebo [306].

Sličan se pristup koristio i u istraživanju novijih lijekova kao što su antagonisti angiotenzinskih receptora. U SCOPE studiji [307], u starijih hipertoničara (dobi > 70 godina), antagonist angiotenzinskih receptora candesartan koji je primjenjivan povrh primjene diuretika, snizio je umjereno više tlak u komparaciji sa skupinom koja je povrh diuretika dobivala placebo (razlika -3.2/-1.6 mmHg) sa značajnom redukcijom ne-fatalnoga moždanog udara. U RENNAL i IDNT studijama s hipertoničarima koji su imali tip 2 šećerne bolesti i nefropatiju dodatak antagonista angiotenzinskih receptora losartana [308] i irbesartana [309] povrh multiple antihipertenzivne terapije, usporio je progresiju bubrežne bolesti (kao primarni krajnji cilj), dok nije pokazao značajnih korisnih učinaka na ostale sekundarne kardiovaskularne ciljeve. No, za njihovu procjenu ove studije nisu bile dizajnirane tako da bi mogli i očekivati da će biti statistički dovoljno snažne. No, kada su te dvije studije bile kombinirane i uključene u metaanalizu uočeno je značajno sniženje kardiovaskularnog morbiditeta u skupini liječenoj antagonistom receptora angiotenzina u usporedbi s placebo skupinom [310]. Stoga se može zaključiti kako postoji dokazana koristi od snižavanja arterijskoga tlaka antagonistima receptora angiotenzina.

4.3. Činjenični dokazi dobiveni u kliničkim pokusima koji su uspoređivali više ili manje intenzivnu antihipertenzivnu terapiju

Većina dostupnih podataka potječe iz rezultata najveće studije ovoga tipa, HOT studije [311], no dodatni podaci su također dostupni, uglavnom iz manjih studija u dijabetičara. Podaci iz pet studija na otprilike 22 000 ispitanika uključeni su u BPLTT studiju ("Blood Pressure Lowering Treatment Trialists"), metaanalizu [292,296], rezultati koje pokazuju značajnu korist od intenzivnijeg sniženja tlaka za moždani udar i velike, glavne, kardiovaskularne događaje, poglavito u dijabetičara. Dodatni podaci dostupni su iz nedavnih placebo-kontroliranih studija (vidi gore) u kojima je placebo skupina često primala nešto manje intenzivnu antihipertenzivnu terapiju. Konačno, neki indirektni pokazatelji mogu se izvući iz studija poput HDFP [312] koja je uspoređivala režime aktivnoga liječenja različitoga intenziteta te nije postigla jednake učinke na vrijednosti tlaka

u ispitivanih skupina. Uvijek nepromijenjeno, niže vrijednosti arterijskoga tlaka bile su povezane s trendom manje učestalosti moždanih udara (vidi odjeljak 4.4).

4.4. Činjenični dokazi dobiveni u kliničkim pokusima koji su uspoređivali različite oblike aktivnoga liječenja

Nakon objavljivanja 2003 ESH/ESC smjernica, publicirana je od strane BPLLT [292] velika metaanaliza u kojoj su uspoređivani aktivni oblici liječenja [220,222,313–327]. Ova metaanaliza je temelj rasprave koja slijedi. No ipak, raspravljani su i rezultati nedavnih studija koje nisu uključena u BPLLT metaanalizu i kritički se osvrće prema nekim problemima koji su sastavni dio tih studija kao i u različitim tipovima analiza [328,329].

Zaista, te studije daju nam važne informacije o djelotvornosti različitih skupina antihipertenziva, no njihova je interpretacija često otežana zbog nemogućnosti postizanja usporedivih vrijednosti tlaka postignutih s različitim oblicima liječenja. Uočene razlike su male, no i te male razlike u vrijednostima tlaka mogu biti povezane s velikim razlikama u ishodima [273,274]. Statistička prilagodba nesavršen je način pokušaja prevladavanja razlika različitih protokola liječenja koji su bili korišteni u različitim studijama. Meta regresijske analize mogu dati informacije koje uključuju razlike u tlaku, i kada je jasno kako je homogenost studija uključenih u metaregreciju manja od homogenosti klasičnih metaanaliza. Konačno, studije koje uspoređuju različite lijekove zapravo uspoređuju režime započete samo s različitim lijekovima jer većina randomiziranih ispitanika završava studiju s kombiniranom terapijom uključujući lijekove slično raspoređene u uspoređivanim skupinama.

4.4.1. Usporedba učinka blokatora kalcijevih kanala u odnosu na tijazidske diuretike i beta-blokatore

Recentna metaanaliza 9 studija koje su uspoređivale blokatore kalcijevih kanala s konvencionalnim lijekovima koristile su podatke više od 68 000 ispitanika [292]. Izračunato smanjenje rizika (odds ratio) koje bi pokazalo dobiti primjene blokatora kalcijevih kanala u odnosu na konvencionalnu terapiju, uz sniženje tlaka koji je bio sličan ili blago različit između skupina, bilo je gotovo jednako, i nesigifikantno za ukupni mortalitet, kardiovaskularni mortalitet, sve kardiovaskularne događaje i infarkt miokarda. Blokatori kalcijevih kanala pružali su nešto veću zaštitu od moždanoga udara, ali su u usporedbi s konvencionalnom terapijom pokazali smanjenu mogućnost zaštite od srčanoga zatajenja. Rezultati su bili slični za dijabetičare i nedijabetičare [296]. ASCOT studija je nedavno dala dodatne informacije o komparativnoj učinkovitosti liječenja započetog bilo blokatorom kalcijevih kanala (amlodipin) bilo konvencionalnim lijekom [330]. INVEST, koja nije bila uključena u metaanalizu, također je pokazala jednaku

incidenciju kardiovaskularnih događaja u bolesnika s koronarnom bolesti u kojih je liječenje bilo započeto s blokatorom kalcijevih kanala (verapamil, često kombiniran s ACE inhibitorom) ili sa beta-blokatorom (atenolol, često kombiniran s diuretikom) [331]. Liječenje bazirano na amlodipinu rezultiralo je većom redukcijom arterijskoga tlaka što je bilo udruženo sa značajnom redukcijom pojavnosti moždanoga udara, kardiovaskularnoga sveukupnoga mortaliteta. Kao i u većini studija, većina ASCOT ispitanika dobivala je kombiniranu terapiju (blokator kalcijevih kanala s ACE inhibitorom nasuprot beta-blokatora s tiazidskim diuretikom).

4.4.2. Usporedba učinka ACE inhibitora u odnosu na tiazidske diuretike i beta-blokatore

Ukupno je 6 studija bilo uključeno u analizu BPLTT s ukupno 47 000 randomiziranih bolesnika gdje su ispitanici na terapiji ACE inhibitorima uspoređivani s ispitanicima liječenim diureticima i beta-blokatorima [292]. Izračunati zajednički rizik (pooled odds ratio) za mogući koristan učinak primjene ACE inhibitora u usporedbi s konvencionalnim liječenjem bio je gotovo jednak i neznajano različiti za ukupni mortalitet, ukupnu kardiovaskularnu smrtnost i koronarnu bolest. No ipak, uočeni su neznajani trendovi manje učinkovite protekcije ACE inhibitora za moždani udar i kongestivno srčano zatajenje. Neznajane razlike u riziku registrirane su i objavljene u metanalizi koja je posebno analizirala dijabetičare i nedijabetičare za ukupne i specifične kardiovaskularne događaje.[296].

Trebalo bi spomenuti kako studije koje su uspoređivale ACE inhibitore s diureticima nisu uvijek davale jednake rezultate. U drugoj Australskoj studiji o arterijskom tlaku [327] hipertoničari randomizirani na ACE inhibitor imali su reducirani broj kardiovaskularnih događaja u usporedbi s onima randomiziranim na tiazidske diuretike. Razlika je bila mala, opažena samo u muškaraca, i značajna samo kada su bili uključeni ponavljani događaji. U ALLHAT studiji [322], u potpunosti suprotno, hipertoničari na terapiji s klortalidonom su pokazali sličnu incidenciju koronarne bolesti (primarni cilj) u usporedbi s bolesnicima randomiziranim na ACE inhibitor lizinopril. No, srčano zatajenje i moždani udar bili su značajno niži u diuretskoj skupini (u kojoj je također postignuto veće sniženje vrijednosti arterijskoga tlaka).

4.4.3. Usporedba učinka ACE inhibitora u odnosu na blokatore kalcijevih kanala

Usporedbe između ove dvije skupine lijekova, kao što su provedene u BPLTT metaanalizi, osnivaju se na ukupno gotovo 26000 bolesnika iz 6 studija [292]. Rezultati pokazuju da su omjeri vjerojatnosti koji pokazuju relativne koristi ova dva načina liječenja, bili skoro istovjetni i bez značajnosti u razlikama za ukupne koronarne događaje,

kardiovaskularnu smrtnost, ukupnu smrtnost kao i koronarnu srčanu bolest. S druge strane, zaštita od moždanog udara je bila značajno veća uz blokatore kalcijevih kanala, dok je zaštita od srčanog zatajivanja bila veća uz ACE inhibitore.

4.4.4. Usporedba učinka antagonista angiotenzinskih receptora i drugih lijekova

Pet studija uspoređivalo je antagoniste angiotenzinskih receptora s drugim antihipertenzivnim lijekovima. Različiti dizajni studija otežavaju interpretaciju metaanaliza. U LIFE studiji [332], u više od 9000 hipertenzivnih bolesnika s elektrokardiografski određenom hipertrofijom lijeve klijetke, prosječan arterijski tlak bio je smanjen jednako u skupini u kojoj je liječenje započeto losartanom i u skupini u kojoj je liječenje započeto s beta-blokatorom atenololom. Tijekom oko 5 godina praćenja, losartanom liječeni bolesnici imali su značajno, 13%-tno smanjenje velikih kardiovaskularnih događaja (primarni ishod), bez razlike u incidenciji infarkta miokarda, ali i 25%-tnu razliku u incidenciji moždanog udara. Značajno smanjenje nesmrtonosnih moždanih udara (iako ne primarni ishod) nađeno je u starijih bolesnika u SCOPE studiji, u kojoj je candesartan smanjio arterijski tlak nešto više od placeba i uobičajenih lijekova [307]. U studiji MOSES [333] među oko 1500 hipertenzivnih bolesnika s prethodnim cerebrovaskularnim događajem, uspoređivano je liječenje započeto eprosartanom s liječenjem započetim blokatorom kalcijevih kanala, nitrendipinom. Tijekom prosječnog razdoblja praćenja od 2 i pol godine, i uz slično smanjenje arterijskoga tlaka, kardiovaskularni događaji su bili značajno rjeđi u bolesnika liječenih eprosartanom, dok je incidencija moždanih udara bila smanjena samo ako su uzeti u obzir ponovljeni moždani udari u istog bolesnika. U JIKEY HEART studiji [334] na više od 3000 liječenih japanskih hipertenzivnih bolesnika s visokim rizikom zbog popratne koronarne srčane bolesti, srčanog zatajivanja, šećerne bolesti ili višestrukih rizičnih čimbenika, dodatak valsartana snizio je arterijski tlak sa 139/81 mmHg na 132/78 mmHg. Tijekom 3 godine liječenja to se odrazilo na značajnom smanjenju incidencije moždanog udara (40%) u usporedbi sa skupinom u kojoj su bile postignute tek neznatno više vrijednosti arterijskoga tlaka (132/78 mmHg) dodavanjem drugih lijekova osim antagonista angiotenzinskih receptora. Konačno, u VALUE studiji [335], više od 15000 hipertenzivnih bolesnika visokog rizika su randomizirani na liječenje bilo valsartanom bilo blokatorom kalcijevih kanala amlodipinom. Tijekom 5-godišnjeg praćenja, amlodipinom liječeni bolesnici su imali neznatno niže vrijednosti arterijskoga tlaka od valsartanom liječenih bolesnika. Incidencija srčanih događaja i smrti (primarni ishod) nije bila značajno različita u ove dvije skupine, ali nađeno je značajno smanjenje infarkta miokarda i neznajani trend prema manjoj incidenciji

moždanog udara u amlodipinskoj skupini. S druge strane postojao je trend smanjenja rizika srčanog zatajivanja u korist valsartana. Objedinjeni podaci su pokazali kako je korist od antagonista angiotenzinskih receptora u prevenciji srčanog zatajivanja bila posebno veća u dijabetičara, ali je broj takvih slučajeva mali [296].

Nedavno je postavljena tvrdnja kako antagonisti angiotenzinskih receptora manje štite od infarkta miokarda od drugih antihipertenzivnih lijekova [336]. Međutim, to nije potvrđeno nedavno objavljenim opsežnim i sveobuhvatnim metaanalizama, koje su pokazale kako je incidencija infarkta miokarda slična onoj uz druge lijekove [337, 338]. Ne postoje izravne usporedbe između ukupnih i uzročno-specifičnih povoljnih učinaka antagonista angiotenzinskih receptora i ACE inhibitora u hipertenziji (t.j. skupina lijekova koje inhibiraju kardiovaskularne učinke renin-angiotenzinskog sustava). Ipak, to čini vrlo važnim veliku studiju koja je u tijeku, o visokorizičnim hipertenzivnim i normotenzivnim bolesnicima randomiziranim na ramipril ili telmisartan (ONTARGET) [339]. Usporedne randomizirane studije u srčanom zatajivanju ili u bolesnika nakon infarkta miokarda s disfunkcijom lijeve klijetke nisu pokazale značajne razlike u incidenciji moždanog udara, velikih koronarnih događaja i srčanog zatajivanja u bolesnika liječenih bilo ACE inhibitorom bilo antagonistom angiotenzinskih receptora [340-342]. Nedavna, meta-regresijska analiza od strane BPLTT pokazuje kako antagonisti angiotenzinskih receptora imaju isti povoljan učinak ovisan o arterijskom tlaku na koronarne događaje kao i ACE inhibitori, iako ACE inhibitori mogu imati i mali učinak neovisan o arterijskom tlaku [329].

4.4.5. Studije s beta-blokatorima

Korist od beta-blokatora u usporedbi s drugim antihipertenzivnim lijekovima nedavno je dovedena u pitanje na osnovi rezultata dvije velike randomizirane studije, LIFE studije [332] i ASCOT studije [330], koje su obje pokazale nadmoć antagonista angiotenzinskih receptora, odnosno blokatora kalcijuskij kanala nad terapijom započeto s beta-blokatorom, i to u pogledu moždanog udara (LIFE) ili moždanog udara i smrtnosti (ASCOT). Ove dvije velike studije su jako utjecale na nedavnu metaanalizu [343] koja je zaključila kako je liječenje započeto beta-blokatorom slabije od ostalih u prevenciji moždanog udara, ali ne i u prevenciji infarkta miokarda i smanjenju smrtnosti. Na osnovi slične metaanalize, Nacionalni Institut za zdravlje i kliničku izvrsnost (*National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*) u Velikoj Britaniji preporučio je uporabu beta-blokatora samo kao četvrtu liniju antihipertenzivnog liječenja [344]. Ovi zaključci se moraju uzeti s oprezom i gledati kritički. I LIFE i ASCOT studija su oblikovane tako da se podrazumijevala rana primjena kombinirane terapije, tako da je velika većina bolesnika randomizirana na beta-blokator, zapravo primala

kombinaciju beta-blokatora i tijazidskog diuretika. Slična kombinacija je često korištena i u klortalidonskoj skupini u ALLHAT studiji [322] i koja nije bila slabija, čak i što se tiče prevencije moždanog udara. Također, u INVEST studiji [331], strategija liječenja osnovana na početnoj primjeni beta-blokatora, i u nastavku dodavanje, u većini bolesnika, tijazidskog diuretika, bila je praćena sličnom incidencijom svih kardiovaskularnih i uzročno-specifičnih događaja kao i liječenje započeto s blokatorom kalcijuskij kanala verapamilom praćeno dodavanjem ACE inhibitora trandolaprila. Konačno, nedavna metaanaliza pokazuje da je, u usporedbi s placebom, liječenje temeljeno na beta-blokatorima zaista značajno smanjilo moždani udar [297]. Ona ukazuje kako je barem dio inferiornosti kombinacije beta-blokatora i tijazidskog diuretika, koja je nađena u ASCOT studiji, uzrokovana manjim sniženjem arterijskoga tlaka [330], posebno centralnog tlaka [166], kakvo je bilo u ovoj studiji s ovim načinom liječenja.

Kombinacija beta-blokatora i tijazidskog diuretika, ipak je čvrsto povezana s metaboličkim poremećajima i novonastalom šećernom bolesti (vidi 4.5.5) i može biti relativno kontraindicirana u bolesnika sklonim šećernoj bolesti. U svakom slučaju, ranije navedene metaanalize liječenja započetih beta-blokatorom [297, 343], jako dobro ilustriraju poteškoće svojstvene mnogim nedavnim studijama u kojima kombinirana terapija sprječava pridavanje bilo koristi bilo štete pojedinim komponentama terapije.

4.4.6. Zaključci

Usporedne randomizirane studije su pokazale kako su za slično smanjenje vrijednosti arterijskoga tlaka, razlike u incidenciji kardiovaskularnog pobola i smrtnosti između različitih skupina lijekova male, što ojačava zaključak da korist najvećim dijelom ovisi o snižavanju arterijskoga *per se*. Zbog nesretnog neuspjeha nekoliko usporednih studija da snize arterijski tlak jednako u dvije aktivne terapijske skupine, pribjegli su meta-regresijskoj analizi u kojoj se uzimaju u obzir razlike u postignutom sniženju arterijskoga tlaka. Unatoč nekim ograničenjima ovakvog pristupa, kao što je ranije istaknuto, sve nedavne meta-regresijske analize [292, 328, 329] ističu važnost snižavanja arterijskoga tlaka za specifične događaje bilo kojeg uzroka (*all cause-specific events*) osim srčanog zatajivanja: svako sniženje arterijskoga tlaka za 10 mmHg, neovisno o korištenom lijeku, značajno smanjuje moždani udar i koronarne događaje [328, 329]. Ove meta-regresijske analize ističu također da neki antihipertenzivni lijekovi mogu imati uzročno-specifične korisne učinke neovisne o učinku na arterijski tlak (tj. smanjenje ishoda bez razlika u arterijskom tlaku), i to blokatori kalcijuskij kanala na moždani udar i ACE inhibitori na koronarne događaje. Ovaj učinak, ipak, je sigurno manji (5-10%) od dominantno zaštitnog učinka postignutog sniženjem arterijskoga tlaka. S druge strane, pojedinačne studije i njihove metaanalize [292, 296] su općenito

sukladne u tome da blokatori kalcijevih kanala pružaju manju zaštitu od novonastalog srčanog zatajivanja, u usporedbi s diureticima/beta-blokatorima, ACE inhibitorima i antagonistima angiotenzinskih receptora, i to neovisno o mogućim razlikama u arterijskom tlaku postignutim različitim načinima liječenja. Tvrdi se kako je često teško dijagnosticirati novonastalo srčano zatajivanje i, kad su u pitanju blokatori kalcijevih kanala ono se često zamijeni s edemima gležnjeva ovisnima o vazodilataciji. Nadalje, lijekovi kao što su diuretici ne moraju sprječavati novonastalo srčano zatajivanje nego samo maskirati njegove simptome [3, 345, 346]. Zato su novije studije, kao što je VALUE [335], uzimale samo hospitalizaciju zbog srčanog zatajivanja kao pogodni ishod i tako pružile uvjerljiviji dokaz o smanjenom korisnom učinku blokatora kalcijevih kanala u usporedbi s antagonistima angiotenzinskih receptora na pojavu ovog kliničkog stanja. Razumno je pretpostaviti da humoralni učinci na koje različiti antihipertenzivni lijekovi različito utječu, mogu igrati važnu izravnu ulogu u prevenciji srčanog zatajivanja. Čak i pod tim okolnostima, ipak, sniženje arterijskoga tlaka vjerojatno ostaje najvažnije, jer je u hipertenzivnih koronarnih bolesnika u ACTION studiji sniženje arterijskoga tlaka od 14.6/7.6 mmHg u skupini randomiziranoj na primanje nifedipina produženog otpuštanja bilo povezano s 38%-tnim smanjenjem incidencije hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja u usporedbi s placebom [304].

4.5. Randomizirane studije temeljene na posrednim ishodima (*intermediate endpoints*)

Mogućnost klinički važnih razlika u korisnim učincima različitih skupina antihipertenziva ne smije se istraživati samo u studijama temeljenima isključivo na krajnjim događajima. Supkliničko oštećenje ciljnih organa nastaje ranije nego veliki događaji u slijedu, tzv. kontinuumu kardiovaskularnih bolesti i moguće je da su ta oštećenja osjetljivijija na specifične, različite učinke pojedinih antihipertenziva [274]. Shodno tome, dalje slijedi rasprava o randomiziranim studijama u kojima se kao ishod koristilo supkliničko oštećenje ciljnih organa.

4.5.1. Srce

Mnoge studije ispituju učinke antihipertenziva u hipertoničara s hipertrofijom lijeve klijetke i to najčešće ultrazvučnim mjerenjem mase lijeve klijetke, ali samo nekoliko studija zadovoljava stroge kriterije koji bi nam pružili pouzdane informacije. Budući da studije o hipertoničarima s lijevostranom hipertrofijom klijetke ne mogu biti palcebo kontrolirane, uspoređuju se s onima koji se aktivno liječe: 1) mora biti uključen veliki broj bolesnika kako bi imali dovoljnu snagu za otkrivanje mogućih malih razlika u liječenju, 2) trajanje liječenja mora biti najkraće 9-12 mjeseci, 3) arterijski tlak mora biti podjednako snižen usporednim

liječenjima 4) posebne mjere opreza se trebaju poduzeti kako bi se izbjegla regresija otklona u srednjim vrijednostima i očitavanju ukoliko slijed praćenja nije slijep [347,348]. Metaanalize nam ne mogu pružiti neosporive dokaze o prednostima posebnih skupina antihipertenzivnih lijekova upravo zbog ograničenja mnogih studija [349].

Mnogo pouzdanije informacije nam pružaju velike i prikladno dizajnirane studije. Tri takve studije su pokazale jednaku regresiju s ACE inhibitorima (lizinopril, enalapril i fosinopril) i blokatorima kalcijevih kanala (amloipin, nifedipin i amlodipin), jedna studija [347] jednaku regresiju s antagonistima angiotenzinskih receptora (candesartan) i ACE inhibitora (enalapril), druga studija [353] jednaku regresiju mase lijeve klijetke s blokatorima kalcijevih kanala (lacidipin) i beta blokatorima (atenolol). Nekoliko je studija [354-356] iznova pokazalo veću regresiju s nekoliko antagonista angiotenzinskih receptora (valsartan, irbesartan, losartan) nego s beta blokatorom (atenolol u svim studijama), a zaključak tih studija je dodatno potvrđen velikom ehokardiografskom podstudijom LIFE (uključeno 960 bolesnika) i to značajno većim smanjenjem hipertrofije lijeve klijetke losartanom nego atenololom [357]. Druge dvije velike studije su uspoređivale fiksnu kombinaciju ACE inhibitor-diuretik (perindopril-inapamid) s beta blokatorom (atenolol) ili ACE inhibitorom (enalapril). Veće smanjenje mase lijeve klijetke s kombinacijom je povezano s većim sniženjem arterijskoga tlaka [358,359], i značajno je povezano s većim sniženjem centralnog tlaka [360]. Dodatne informacije nam pružaju dvije studije koristeći magnetsku rezonanciju za procjenu mase lijeve klijetke. U jednoj relativno velikoj studiji [361] blokator aldosterona eplerenon i ACE inhibitor enalapril su bili podjednako učinkoviti i njihova se kombinacija pokazala djelotvornijom (boljim sniženjem arterijskoga tlaka). U jednoj maloj studiji je usporedbom antagonista angiotenzinskih receptora, telmisartana, s beta blokatorom (s α inhibitornim djelovanjem) karvedilolom nađen značajno bolji učinak telmisartana u 24 satom snižavanju arterijskoga tlaka [362].

Može se zaključiti na osnovi podataka ovih studija da je sniženje tlaka s bilo kojim lijekom ili njihovom kombinacijom praćeno smanjenjem uvećane mase lijeve klijetke te da podjednaku učinkovitost imaju ACE inhibitori, antagonisti angiotenzinskih receptora i blokatori kalcijevih kanala, i vjerovatno antagonist aldosterona, dok su antagonisti angiotenzinskih receptora superiorniji od beta blokatora. Što se tiče diuretika, samo je jedna adekvatno pouzdana studija [363] pokazala značajnu učinkovitost inapamida; u istoj se studiji inapamid pokazao boljim od ACE inhibitora enalapрила. Kako je to jedina studija u kojoj nije nađeno da ACE inhibitori potiču smanjenje mase lijeve klijetke, ne možemo zaključiti o usporednoj učinkovitosti diuretika prema ACE inhibitorima u smanjenju hipertrofije lijeve klijetke.

Novije studije nam pružaju daljnje korisne informacije: dvije dugotrajne studije [353,357] su pokazale da smanjenje

hipertrofije lijeve klijetke održano dugoročno (maksimum se postiže za 2-3 godine). Velike studije poput LIFE su pokazale da je liječenjem potaknuto smanjenje mase lijeve klijetke značajno i neovisno povezano sa smanjenjem broja glavnih kardiovaskularnih događaja, moždanog udara, i kardiovaskularnih i sveukupnih uzroka smrtnosti [57] što je dokazano podacima u drugim dugotrajnim studijama [61,364,365].

Zanimanje za fibroznu komponentu u hipertrofiji lijeve klijetke dobiva na značaju zbog dostupnosti neinvazivnih metoda: dvije novije randomizirane kontrolirane studije o regresiji hipertrofije lijeve klijetke [347,356] su ponovno analizirane pomoću novih ultrazvučnih tehnika (*echore-flectivity*), i nađeno je kako je antagonist receptora angiotenzina, losartan, značajno učinkovitiji od beta blokatora atenolola [219] u snižavanju indeksa ehoreflektiviteta fibroze miokarda [217,366], i da je drugi antagonist angiotenzinskih receptora, candesartan podjednako učinkovit kao i ACE inhibitor enalapril [367] s obzirom na indeks. U jednoj studiji biokemijski indeksi fibroze npr. propeptid prokolagena tipa I i III su se mijenjali u smjeru smanjenja količine kolagena kod primjene losartana ali ne i atenolola [219], dok u drugoj studiji nisu [368]. U dvije komparativne studije, natrijuretski peptid je padao primjenom losartana, a rastao s atenololom [356,369] što ukazuju na suprotne učinke na rastezljivost klijetke.

Neki dokazi o različitim djelovanjima različitih antihipertenziva na hipertrofiju lijeve klijetke su nam dostupni i iz ehokardiografskih studija. LIFE studija je pokazala kako je losartan značajno više učinkovit od atenolola u induciranju regresije ehokardiografskih indeksa hipertrofije klijetke [370], što je usporedno pokazano u podstudiji [357]. Niže ehokardiografske vrijednosti hipertrofije tijekom liječenja su bile značajno povezane s nižim postotkom kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta [195]. U dvije slične studije, drugi se antagonist angiotenzinskih receptora, irbesartan pokazao učinkovitijim od atenolola [371], kao i ACE inhibitor enalapril od blokatora kalcijevih kanalenisoldipina usporedbom ehokardiografskih indeksa hipertrofije [372].

Puno je manje podataka dostupno o komparativnim učincima različitih antihipertenziva na dijastoličku disfunkciju učestalosti u hipertoničara, ali ne i uvijek pridruženu hipertrofiju klijetke [210]. Dvije studije koje su pokazale veće smanjenje mase lijeve klijetke s blokatorima angiotenzinskih receptora (lasartan, irbesartan) od atenolola nisu uspjele pokazati različite učinke poredbenih skupina u ehokardiografskim indeksima dijastoličke funkcije [356,373]. Trenutno su u tijeku velike studije čiji je primarni cilj ispitivanja dijastolička disfunkcija lijeve klijetke u hipertoničara.

Sada je dosta pažnje usmjereno na ehokardiografska mjerenja veličine lijevog atrija kao učestalog sudružnika hipertrofije lijeve klijetke [374] i pretkazatelja

kardiovaskularnih događaja [375] usporedno sa sve više dokaza o tome da antihipertenzivi mogu imati različit utjecaj na razvoj atrijske fibrilacije [376]. Dvije velike studije o hipertenziji [377,378] su pokazale kako blokatori angiotenzinskih receptora, losartan i valsartan, imaju nižu incidenciju novonastalih atrijskih fibrilacija nego beta blokator, atenolol i blokator kalcijevih kanala, amlodipin. Niža incidencija novonastale atrijske fibrilacije je također opažena u tri studije o srčanom zatajivanju, kada su ACE inhibitor enalapril [379] ili antagonist angiotenzinskih receptora candesartan [380] i valsartan [381] uspoređivani s placebom. U LIFE studiji je pad incidencije atrijske fibrilacije korelirao s regresijom hipertrofije lijeve klijetke [382]. Manje studije su ispitivale učinak blokatora angiotenzinskih receptora na paroksizmalnu fibrilaciju atrija u bolesnika s prethodnim epizodama aritmija. Pokazalo se da imaju povoljni učinak kako irbesartan spram placeba [383] tako i losartan od amlodipina [384] u oba slučaja pridodani amiodaronu. Prema tome postoje čvrsti dokazi o povoljnom učinku u novonastaloj atrijskoj fibrilaciji i manje pouzadni dokazi o paroksizmalnoj fibrilaciji primjenom blokatora angiotenzinskih receptora u usporedbi s beta blokatorima, blokatorima kalcijevih kanala ili placebom. Nema podataka o usporedbi ACE inhibitora i antagonista angiotenzinskih receptora. U ovom području mnogo više informacija se očekuje iz specifičnih studija koje su sada u tijeku [385].

4.5.2. Arterijski zid i ateroskleroza

Interpretacija metaanaliza randomiziranih studija koje su koristile kao cilj promatranja učinka liječenja utjecaj na debljinu intima-media stijenke karotide (*intima-media thickness*) [386] je teška zbog značajnih razlika između studija koje su uključene u analizu: dio njih nema dovoljnu statističku snagu za procjenu malih razlika između mjerenja, druge nisu imale unutrašnje kontrole kako bi se izbjegao otklon u očitavanju i regresiji srednjih vrijednosti, i konačno neke su koristile samo zajedničku karotidnu arteriju (indeks vaskularne hipertrofije) kao cilj promatranja pa se stoga teško mogu analizirati zajedno s onima koje su koristile udružene ciljne vrijednosti bifurkacije i/ili unutrašnje karotide (pouzdaniji indeks ateroskleroze).

Što se tiče zajedničke karotide, tri studije s aktivnom terapijom u usporedbi s placebom nisu uspjele naći nikakvu veću učinkovitost ACE inhibitora [387,388] ili beta blokatora [389]. Usporedba različitih antihipertenzivnih načina liječenja nije pokazalo drugačiji učinak ACE inhibitora u odnosu na tiazidske diuretike [390], ali pouzdano bolji učinak različitih blokatora kalcijevih kanala u odnosu na tiazide [391], beta blokatore [220,221] i ACE inhibitore [392]. Stoga, sadašnji podaci ukazuju da blokatori kalcijevih kanala mogu imati bolji antihipertenzivni učinak s obzirom na debljinu (vjerojatno hipertrofiju) karotidne arterije u odnosu na druge antihipertenzive.

Placebo kontrolirane studije s udruženim ciljnim vrijednostima intima-media debljine bifukacije i/ili unutarnje karotide (time i mogući indeks ateroskleroze) su pokazale bolji učinak liječenja blokatorima kalcijevih kanala [393], ACE inhibitorima [394] i beta blokatorima [389], vjerojatno kao posljedica antiaterosklerotskog učinka sniženjem arterijskoga tlaka. Usporedba različitih antihipertenzivnih načina liječenja pri postizanju jednakih vrijednosti arterijskoga tlaka je pokazala bolje učinke blokatora kalcijevih kanala u odnosu na hidrokortiazid [395], klortalidon [222] i atenolol [220,221], ali je nova studija također pokazala bolji učinak ACE inhibitora od tiazidskih diuretika [390]. ELSA studija [220,221] je također našla sporiju progresiju intima-media debljine kod bifukacije sa/bez unutarnje karotide usporedno sa značajnijom regresijom plaka primjenom lacidipina u usporedbi s atenololom. Građa arterijskoga zida, procijenjena ultrazvučnim pristupom [396] nije se značajnije razlikovala histološki kod primjene lacidipina i atenolola [397]. Možemo zaključiti kako se progresija ateroskleroze karotide može usporiti sniženjem arterijskoga tlaka, kako su blokatori kalcijevih kanala učinkovitiji nego diuretici i beta blokatori, te kako su ACE inhibitori bolji od diuretika.

Iako je metoda mjerenja brzine pulsog vala (*pulse wave velocity*) klinički provjerena za procjenu rastezljivosti velikih krvnih žila, nema dovoljno zadovoljavajućih studija koje ispituju učinke antihipertenziva *per se* i različitih načina antihipertenzivnog liječenja na ovaj vaskularni pokazatelj. Većina ovih studija su male, nerandomizirane i nemoguće ih je međusobno uspoređivati, a time se ne može niti zaključiti je li opisano smanjenje brzine pulsog vala posljedica pada arterijskoga tlaka, specifičnih svojstava lijekova ili regresije srednje vrijednosti.

Mali broj placebo randomiziranih studija relativno kratkog trajanja (samo nekoliko tjedana) predlaže da neki antihipertenzivi doista mogu imati povoljan učinak na brzinu pulsog vala [398] ali napominjući kako opaženi pad može podjednako biti i zbog sniženja arterijskoga tlaka. Ovaj zaključak je dodatno potvrđen i novom studijom s manje ili više intenzivnim sniženjem tlaka gdje je značajni pad brzine pulsog vala nađen samo kod intenzivnije tretiranih (liječenih) bolesnika [399]. I dalje je nejasno kako različiti lijekovi utječu na to; četiri komparativne studije su dale suprotne rezultate [400-403], vjerojatno zbog nedostatne statističke snage svake studije.

4.5.3. Mozak i kognitivne funkcije

Ograničen je broj randomiziranih studija o antihipertenzivima kod kojih su oštećenja mozga i kognitivna disfunkcija bile glavni predmet promatranja i krajnji cilj [404]. Jedna mala podstudija PROGRESS istraživanja je ispitala učinak snižavanja arterijskoga tlaka na progresiju promjena moždane bijele tvari (magnetskom rezonancijom) i pokazala značajno smanjenje ukupnog srednjeg volumena novih oštećenja u skupini u kojoj je liječenje kombinacijom

peridoprila i inapamida snizilo tlak za 11/4 mmHg više nego placebo [405].

U novijoj metanalizi predmet promatranja su bile studije u kojima su se provodila mjerenja kognitivne funkcije [406]. Tri studije s 13143 ispitanika koje su koristile *Mini Mental State Evaluation Test* (mali test za procjenu mentalnog stanja) za kognitivnu procjenu [283,407,408] su pokazale malu ali značajna razlika u tlaku (prema placebo) za -4.8/-2.6 mmHg. U pet studija sa 717 ispitanika u kojima je ispitivan učinak sniženja tlaka na test logičkog pamćenja [409-413] je nađeno kako je sniženje tlaka za 3.2/1.5 mmHg (prema placebo) povezano sa značajno boljim rezultatima testa odmah i nakon nekog vremena. S druge strane, četiri randomizirane studije od 2396 ispitanika [409-412,414] koje su analizirale opažajnu obradu podataka i sposobnost ponavljanja su pokazale kako je sniženje srednjeg arterijskoga tlaka za 17.1/7.0 mmHg bilo povezano s malim, ali značajnim otklonom u testu. Stoga se čini kako sniženje arterijskoga tlaka može poboljšati izvođenje testova koji se koriste kao probirni za demenciju i pamćenje, a time dodatno potvrđujući korisnost antihipertenziva u cerebrovaskularnim bolestima. Međutim, opažajno procesuiranje i kapacitet učenja ne moraju imati koristi od snižavanja tlaka, što upućuje da na različite kognitivne funkcije sniženje tlaka različito djeluje. Treba naglasiti kako su studije koje nisu pokazale veću korist kod opažajnih testova i testova učenja bile povezane sa značajno većim sniženjem tlaka, pa se prema tome ne može isključiti J učinak.

Na kraju, mnoge su studije testirajući kognitivne funkcije uspoređivale aktivnu antihipertenzivnu terapiju s placebo, a samo je nekoliko njih uspoređivalo različite skupine antihipertenziva. Stoga nema čvrstog dokaza o tome koji su antihipertenzivi bolji u očuvanju ili poboljšanju kognitivnih funkcija. Međutim treba spomenuti da jedina placebo kontrolirana studija u kojoj se opisuje značajno sniženje incidentalne demencije je ona s blokatorom kalcijevih kanala, nitrendipinom [275,407].

4.5.4. Bubrežna funkcija i bolest

Veliki je broj randomiziranih studija ispitivao učinke antihipertenziva na različite ciljne bubrežne pokazatelje kao npr. mikroalbuminuriju ili proteinuriju, glomerularnu filtraciju i terminalnu fazu bubrežne bolesti u različitim stanjima: šećernoj bolesti, dijabetičkoj nefropatiji, nedijabetičkoj bubrežnoj bolesti ili hipertenziji. Raznolikost kliničkih stanja, ciljeva, veličine i statističke snage studija onemogućuje idelnu metaanalizu što je ujedno bio i predmet rasprave o nedavnoj metaanalizi [415-417]. Vjerojatno najbolji je pristup onaj koji se temelji na kritičkim i selektivnim pregledima o dostupnim podacima [418,419].

Glavno je pitanje je li u bubrežnoj bolesti funkcija bubrega bolje očuvana pri ciljnim vrijednostima tlaka nižim nego u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom, a to je ispod 130/80 mmHg u odnosu na vrijednosti od 140/90 mmHg.

Iako je to preporuka svih sadašnjih smjernica [3,30,420], treba znati kako su dokazi randomiziranih studija o većem ili manje intenzivnom sniženju tlaka oskudni. Dokazi se većinom temelje na dugotrajnoj MDRD kontroliranoj studiji [421] u kojoj je uočeno značajno manje terminalnih faza bubrežne bolesti i to pretežito u nedijabetičkim bubrežnim bolestima u skupini randomiziranoj za postizanje ciljnih vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka <92 mmHg (tj. ispod 120/80 mmHg) u odnosu na one randomizirane na postizanje ciljnih vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka <107mmHg (tj. ispod 140/90 mmHg). Međutim, u drugim studijama randomizacija ovih ciljnih vrijednosti u bolesnika s nedijabetičkom bubrežnom bolesti [318] ili sa šećernom bolesti [422] nije bila udružena s boljim očuvanjem bubrežne funkcije u odnosu na randomizaciju s nešto višim vrijednostima tlaka. Nadalje, u studiji s normotenzivnim dijabetičarima, postizanje vrijednosti tlaka nižih od 120/80 mmHg valsartanom nije značajnije utjecalo na klirens kreatinina u usporedbi s manje intenzivnom terapijom pri postizanju vrijednosti tlaka nešto viših od 120/80 mmHg, ali je učinak na proteinuriju bio povoljniji kod agresivnije terapije [423]. U jednoj drugoj studiji o nedijabetičkoj nefropatiji daljnje snižavanje tlaka dodatkom blokatora kalcijevih kanala ACE inhibitoru [424] nije dodatno snizilo incidenciju terminalne bubrežne bolesti i proteinurije. Međutim, pozitivni dokazi MDRD studije su dodatno potvrđeni retrospektivnim i opservacijskim analizama IDNT studije [425] i 11 studija s bubrežnim bolesnicima - nedijabetičarima kojima se pokazalo da sniženje sistoličkog tlaka na najmanje 120 mmHg može biti povoljno [426]. Konačno pitanje ciljnih vrijednosti tlaka u očuvanju bubrežne funkcije u dijabetičara može biti uzaludno s obzirom na dostupne podatke o koristi intenzivnog sniženja arterijskoga tlaka u takvih bolesnika čak i ispod vrijednosti od 130/80 mmHg s obzirom na kardiovaskularni rizik [311,422,427-429].

U velikom broju randomiziranih studija su se ispitivala nefroprotektivna svojstva antihipertenziva, većinom ACE inhibitora ili antagonista angiotenzinskih receptora. Nekoliko je placebo kontroliranih studija pokazalo kako antagonisti angiotenzinskih receptora, ACE inhibitori ili male doze kombinacija ACE inhibitora i diuretika odgađaju terminalnu bubrežnu bolest ili značajno povišenje serumskog kreatinina te snižuju i sprečavaju mikroalbuminuriju ili proteinuriju u dijabetičkoj i nedijabetičkoj nefropatiji [308,309,428,430-435]. Spironolakton je također pokazao antiproteinurično djelovanje u usporedbi s placebom [436]. Izuzev jedne studije [430] u svim drugim placebo kontroliranim studijama je bubrežni učinak aktivnog lijeka bio povezan s nešto većim sniženjem arterijskoga tlaka što se djelomično može objasniti izravnim djelovanjem lijeka na bubrege. U biti i blokator kalcijevih kanala (nitrendipin) se pokazao boljim u očuvanju bubrežne funkcije u SYST-EUR studiji u odnosu na placebo [437].

Usporedbe različitih aktivnih načina liječenja su dale manje jasne rezultate. Dvije studije, jedna s dijabetičkom nefropatijom i proteinurijom [309] i druga s nedijabetičkom nefropatijom [317], su pokazale superiornost antagonist angiotenzinskih receptora ili ACE inhibitora u odnosu na blokatore kalcijevih kanala u kasnijoj pojavi terminalne bubrežne bolesti i značajnog porasta serumskog kreatinina, ali su *post hoc* podanalize ALLHAT studije u bolesnika koji su na početku ispitivanja imali smanjenu bubrežnu funkciju (bez prisutne protineurije) pokazale podjednaku incidenciju terminalne faze bez obzira jesu li liječeni diureticima, blokatorima kalcijevih kanala ili ACE inhibitorima [438]. Studije u kojima su se mjerile promjene glomerularne funkcije su dale proturiječne rezultate: samo je jedna studija pokazala značajno manje smanjenje postignuto s ACE inhibitorima u odnosu na beta blokatore ili blokatore kalcijevih kanala [317,318], dok druge studije nisu uspjele pokazati različite učinke ACE inhibitora u usporedbi s blokatorima kalcijevih kanala [319, 422], beta blokatorima [316], antagonistima angiotenzinskih receptora [439] ili zajedno blokatorima kalcijevih kanala i diuretika [438]; dok je u jednoj drugoj studiji nađen podjednak učinak blokatora kalcijevih kanala i diuretika [322].

Mnogo jasniji rezultati su dobiveni kada se učinak različitih skupina antihipertenziva uspoređivao s obzirom na mikroalbuminuriju i proteinuriju. Blokatori angiotenzinskih receptora su se pokazali mnogo učinkovitiji u smanjivanju urinarne ekskrecije proteina u odnosu na beta blokatore [440], blokatore kalcijevih kanala [441] ili tiazidski diuretik [442] dok je antagonist aldosterona bio bolji od blokatora kalcijevih kanala [443], isto kao i ACE inhibitor u odnosu na blokator kalcijevih kanala [432]. Treba spomenuti i divergentne rezultate, kao što su rezultati tri studije u kojima su ACE inhibitori bili podjednako učinkoviti kao i blokator kalcijevih kanala [319,422,444] ili kao diuretika u jednoj drugoj studiji [445].

Važno je spomenuti nekoliko novijih studija koje su ispitivale učinak kombinacije antagonist angiotenzinskih receptora s ACE inhibitorom (u usporedbi s monoterapijom). COOPERATE studija je pokazala smanjenu progresiju nedijabetičke nefropatije s kombinacijom prema monoterapiji bez razlika u tlakovima u tretiranih grupa [446]. Druge su studije pokazale veće antiproteinuričko djelovanje spomenute kombinacije uz veće sniženje arterijskoga tlaka [447,448]. Doista, kada je doza ACE inhibitora titrirana za postizanje istog sniženja vrijednosti tlaka kao i onog postignutom kombinacijom lijekova, nije nađena razlika u antiproteinuričnom učinku [449]. Sve dostupne studije uključene u novu metaanalizu [450] koja je potvrdila veće antiproteinurično djelovanje kombinacije uz bolje sniženje arterijskoga tlaka. S druge strane, dvije male studije ukazuju kako vrlo visoka doza antagonista angiotenzinskih receptora može snažnije utjecati na proteuriju nego li standardna doza bez porasta antihipertenzivnog učinka [451,452]. Ove studije zahtijevaju potvrdu većih ispitivanja.

4.5.5. Novonastala šećerna bolest

Šećerna bolest i arterijska hipertenzija su često udruženi [453] i poznato je da njihova kombinacija ima pogubne posljedice [454]. Spoznaja o tome da nekoliko antihipertenziva može imati nepoželjne metaboličke učinke je utjecalo na ispitivanja (često *post hoc*) o incidenciji novonastale šećerne bolesti u studijama o antihipertenzivima [455]. Gotovo sve tako dizajnirane studije su pokazale kako značajno višu incidenciju novonastale šećerne bolesti imaju bolesnici liječeni diureticima sa ili bez beta blokatora u usporedbi s ACE inhibitorima [313,327,322,456], antagonistima angiotenzinskih receptora [307,332,457] ili blokatorima kalcijevih kanala [315,321,322,331]. Pokazalo se kako su ACE inhibitori [322] i antagonisti angiotenzinskih receptora [335] povezani sa značajno manjim brojem novonastale šećerne bolesti nego kod blokatori kalcijevih kanala. Teško se može zaključiti imaju li lijekovi koji djeluju na renin angiotenzinski sustav i stvarno/pravo antidijabetičko djelovanje ili u stvari nemaju dijabetogeno djelovanje kao beta blokatori ili diuretici, te u manjoj mjeri i blokatori kalcijevih kanala [455,458]. U jedinjoj je placebo kontroliranoj studiji o antihipertenzivnoj terapiji u kojoj je opisana pojava novonastale šećerne bolesti, u SHEP studiji, opisana i veća incidencija šećerne bolesti u aktivno liječenih hipertoničara (s diureticima i često beta blokatorima) [459]. Slična zapažanja su nađena i u MRC studiji u starijih osoba prema nedavnoj metanalizi [459], u kojoj je opaženo manje novonastale šećerne bolesti kod bolesnika liječenih placebo nego li u skupini liječenoj diureticima ili beta blokatorima. U drugim placebo kontroliranim studijama u stanjima različitim od hipertenzije (visoki kardiovaskularni rizik, kronično zatajivanje srca) također se pokazalo kako je incidencija novonastale šećerne bolesti manja u onih liječenih ACE inhibitorima [306,461,462] ili antagonistima angiotenzinskih receptora [463] nego u placebo skupini. No, u svim ovim studijama placebo (kao i aktivni lijek) su bili pridodani mnogostrukim terapijama koje su između ostalog sadržavale diuretike i beta blokatore. Isti zbunjujući čimbenik otežava interpretaciju negativnih nalaza u DREAM studiji [464]: u ovoj studiji primjena ramiprila kod osoba s intolerancijom glukoze nije bila povezana s nižom kasnijom incidencijom šećerne bolesti u odnosu na placebo. Međutim, gotovo je polovica DREAM ispitanika imalo hipertenziju, a jedna trećina dislipidemiju, a veliki je broj njih uzimao različite vrste antihipertenziva i hipolipemika. Nedavna je mreža metaanaliza od 22 studije s više od 160 000 ispitanika [460] pokazala kako je povezanost novonastale šećerne bolesti primjenom antihipertenziva najniža kod antagonista angiotenzinskih receptora i ACE inhibitora, zatim slijede blokatori kalcijevih kanala i placebo, pa tek potom beta blokatori i na kraju diuretici.

Pretpostavlja se da novonastala šećerna bolest povezana s terapijom ne mora imati nepovoljni porgonostički učinak kao „spontano“ nastali dijabetes. Ta se pretpostavka temelji na promatranju kako tijekom kontroliranih studija

bolesnici koji su razvili šećernu bolest nisu imali veći pobol od onih koji ga nisu razvili [322]. Međutim, poznato je da se kardiovaskularne komplikacije javljaju s vremenskim odmakom nastupa šećerne bolesti (više od 10 godina), a to nije moguće pratiti u (kratkotrajnim) kontroliranim randomiziranim studijama [465]. Duže opservacijske studije (16-30 godina) su pokazale kako je incidencija kardiovaskularnih komplikacija značajno veća u bolesnika koji su razvili šećernu bolest tijekom antihipertenzivnog liječanja posebice s diureticima i ili beta blokatorima [466-470]. Značajna iznimka je 14 godišnje praćenje ispitanika koji su bili uključeni u SHEP studiju [459] tijekom kojeg novonastala šećerna bolest među aktivno liječenim bolesnicima (klortalidon kojem je dodavan na koncu atenolol) nije bila povezana s većom smrtnošću. Ograničenje gore navednih dugotrajnih studija je što mikrovaskularne krajnje promjene npr. komplikacije izrazito povezane s hiperglikemijom, nisu bile promatrane niti analizirane. Nadalje, dugotrajnim studijama praćenje je nemoguće ostvariti u kontroliranim uvjetima, a brojni čimbenici koji mogu utjecati i mijenjati ishod često su neprepoznati. Stoga se tvrdnja o tome kako lijekovima inducirana i spontano nastala šećerna bolest mogu imati različitu prognozu ne može niti potvrditi niti opovrgnuti. U nedostatku jakih i očitih dokaza o neškodljivosti, veća incidencija šećerne bolesti kod primjene nekih antihipertenziva trenutno utječe na zabrinutost koju ne bi bilo mudro zanemariti..

5. TERAPIJSKI PRISTUP

5.1. Kada započeti antihipertenzivno liječenje

Odluka o započinjanju antihipertenzivne terapije se treba temeljiti na dva kriterija: 1) vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog tlaka klasificiranog prema tablici 1. i 2) procjeni ukupnog kardiovaskularnog rizika. To je prikazano u slici 2.

Svi bolesnici kod kojih se ponavljanim mjerenjem arterijskog tlaka utvrdi kako ulaze u stupanj 2 ili 3 hipertenzije su kandidati za antihipertenzivno liječenje jer, kao što je detaljno opisano u ESH/ESC 2003 smjernicama [3], veliki broj placebo kontroliranih studija je zaključno pokazao kako u tih bolesnika snižavanje tlaka snižuje i incidenciju kardiovaskularnih bolesti i smrtnih ishoda, neovisno o njihovom ukupnom riziku (npr. umjeren, visok, vrlo visok) [10,23,292,471]. Dokazi o korisnosti liječenja stupnja 1 hipertoničara su oskudni jer do sada nisu provedena specifična ispitivanja s tim pitanjem. Međutim, noviji podaci FEVER studije o protektivnom učinku snižavanja sistoličkog tlaka <140 mmHg u odnosu na snižavanje blago iznad 140 mmHg čak u hipertoničara s umjerenim rizikom [301] govore u prilog preporuci da se razmotri započinjanje antihipertenzivnog liječenja kod sistoličkog tlaka ≥140 mmHg.

Svim hipertoničarima stupnja 1 do 3, prilikom dijagnosticiranja hipertenzije ili sumnje na hipertenziju što prije treba dati upute o promjenama životnih navika, dok brzina uvođenja farmakoterapije ovisi o ukupnom kardiovaskularnom riziku. U visokorizičnih hipertoničara u VALUE studiji, u kraku liječenja u kojem je kontrola arterijskoga tlaka bila postignuta nešto kasnije to je bilo povezano s većim brojem kardiovaskularnih događaja [355]. Nadalje, korisnost bolje kontrole arterijskog tlaka opažena je već unutar nekoliko mjeseci u hipertoničara uključenih u ASCOT studiju. Ti bolesnici su imali dodatne rizične čimbenike, premda je njihov ukupni kardiovaskularni rizik bio manji od onoga u VALUE studiji [472]. Stoga je u slici 2 vrijeme dopušteno za procjenu rezultata učinka promjena životnih navika razumno kraće nego u prijašnjim smjernicama [3]. Lijekove bi trebalo odmah uvesti u stupnju 3 hipertenzije, kao i u stupnju 1 i 2 kada je ukupni kardiovaskularni rizik visok ili vrlo visok. U stupnju 1 ili 2 hipertoničara s umjerenim ukupnim kardiovaskularnim rizikom uvođenje terapije se može odgoditi za nekoliko tjedana, a u hipertoničara stupnju 1 bez prisutnih drugih čimbenika rizika (nizak dodatni rizik) do nekoliko mjeseci. Naime, i u ovih bolesnika nakon nekog vremena nefarmakološkog liječenja

promjenama životnih navika, ukoliko se tlak ne kontrolira moraju se dodatno uvesti i antihipertenzivni lijekovi.

Kada se početne vrijednosti arterijskoga tlaka nalaze u rasponu visoko normalnih vrijednosti [130-139/85-89 mmHg], odluka o farmakološkoj intervenciji ovisi o stupnju ukupnog kardiovaskularnog rizika. Randomizirana su istraživanja [283, 300, 302, 305, 319] pokazala kako je antihipertenzivna terapija u prisustvu šećerne bolesti, cerebrovaskularne, koronarne ili periferne arterijske bolesti povezana sa smanjenjem kardiovaskularnih fatalnih i nefatalnih događaja, iako u dva druga istraživanja u koronarnih bolesnika nije zabilježena korist od snižavanja arterijskoga tlaka [306] ili je smanjenje kardiovaskularnih događaja zabilježeno samo kada je početni tlak bio iznad granice normalnih vrijednosti [304]. Dostupni su i dokazi da je u dijabetičara s povećanim izlučivanjem bjelančevina u urinu (proteinurija) snižavanje arterijskoga tlaka na vrlo niske vrijednosti (<125/75 mmHg) povezano sa smanjenjem mikroalbuminurije ili proteinurije (to jest predskazatelja propadanja bubrežne funkcije i kardiovaskularnog rizika) [473] kao i sa smanjenom učestalosti progresije u stanja ozbiljnije proteinurije. Ovo je situacija kada su početne vrijednosti arterijskoga tlaka i niže od 140/90 mmHg i kada se koriste lijekovi s izravnim

Slika 2. Početak liječenja ovisno o visini arterijskoga tlaka i procjeni ukupnoga kardiovaskularnog rizika

Arterijski tlak (mmHg)					
Drugi čimbenici rizika, oštećenje organa (SOO) ili bolest	Normalan ST 120-129 Ili DT 80-84	Visoko normalan ST 130-139 Ili D 85-89	1. stupanj AH ST 140-159 Ili DT 90-99	2. stupanj AH ST 160-179 Ili DT 100-109	3. stupanj AH SAT ≥ 180 Ili DAT ≥ 110
Bez drugih rizičnih čimbenika	Bez intervencije	Bez intervencije	Promjene životnih navika kroz nekoliko mjeseci, nakon toga farmakološko liječenje ako tlak nije adekvatno kontroliran	Promjene životnih navika kroz nekoliko tjedana, nakon toga farmakološko liječenje ako tlak nije adekvatno kontroliran	Promjene životnih navika + Farmakološka terapije bez odgode
1-2 rizična čimbenika	Promjene životnih navika	Promjene životnih navika	Promjene životnih navika kroz nekoliko mjeseci, nakon toga farmakološko liječenje ako tlak nije adekvatno kontroliran	Promjene životnih navika kroz nekoliko mjeseci, nakon toga farmakološko liječenje ako tlak nije adekvatno kontroliran	Promjene životnih navika + Farmakološka terapije bez odgode
≥3 rizična čimbenika, metabolički sindrom ili SOO	Promjene životnih navika	Promjene životnih navika i razmotri farmakološku terapiju	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija	Promjene životnih navika + Farmakološka terapije bez odgode
Šećerna bolest	Promjene životnih navika	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija			
Ustanovljena KV ili bubrežna bolest	Promjene životnih navika + Farmakološka terapije bez odgode	Promjene životnih navika + Farmakološka terapije bez odgode	Promjene životnih navika + Farmakološka terapije bez odgode	Promjene životnih navika + Farmakološka terapije bez odgode	Promjene životnih navika + Farmakološka terapije bez odgode

antiproteinuričkim učinkom kao što su blokatori renin-angiotenzinskog sustava [319, 474, 475]. Ovo opravdava preporuku za započinjanje propisivanja antihipertenzivnih lijekova (zajedno s intenzivnim promjenama životnih navika) čak i u bolesnika u kojih arterijski tlak nije povišen već se nalazi unutar visoko normalnih (ponekad i normalnih) vrijednosti, pod uvjetom da istovremeno boluju od kardiovaskularnih bolesti ili šećerne bolesti.

Nije sigurno bi li sličan terapijski pristup (to jest intenzivne promjene životnih navika kombinirane s farmakološkom antihipertenzivnom terapijom) mogao biti od koristi osobama s visoko normalnim arterijskim tlakom koje su visokog ukupnog kardiovaskularnog rizika zbog istovremenog prisustva tri ili više dodatnih čimbenika rizika, metaboličkog sindroma ili oštećenja organa. Treba naglasiti kako su prospektivne observacijske studije pokazale da osobe s visoko normalnim arterijskim tlakom imaju veću incidenciju kardiovaskularnih bolesti u usporedbi s bolesnicima koji su imali normalan ili optimalan tlak [7,11,33]. Nadalje, rizik razvoja hipertenzije je veći u osoba s visoko normalnim nego u onih s normalnim ili optimalnim arterijskim tlakom, sa dodatnim porastom rizika kada je, što je često, istovremeno prisutno više drugih čimbenika rizika i metabolički sindrom [31, 32, 69]. Konačno, nastanak arterijske hipertenzije se može odgoditi za neko vrijeme propisivanjem antihipertenzivne terapije [476]. Nasuprot ovome, DREAM studija [464] je pokazala kako propisivanje ramiprila osobama s metaboličkim poremećajima (najčešće s visoko normalnim arterijskim tlakom ili hipertenzijom 1. ili 2. stupnja) nije značajno odložilo nastanak šećerne bolesti niti je smanjilo broj kardiovaskularnih događaja unatoč sniženju arterijskoga tlaka. Nažalost, DREAM ispitivanje nije bilo dizajnirano za ocjenu učinaka korištene terapije na kardiovaskularne događaje te su nužna adekvatno dizajnirana ispitivanja kako bi se rasvijetlio i ovaj važan problem. U ovom trenutku osobama s visokim kardiovaskularnim rizikom uslijed drugih faktora, a ne šećerne bolesti, i s arterijskim tlakom još uvijek u rasponu visoko normalnih vrijednosti treba savjetovati intenzivne promjene životnih navika (uključivo prekid pušenja), a arterijski tlak treba redovno pratiti zbog relativno velike vjerojatnosti progresije u hipertenziju [31,32] koja će onda zahtijevati farmakološku terapiju. Usprkos tome, liječnici i bolesnici mogu ponekad razmotriti antihipertenzivnu farmakološku terapiju, naročito onu efikasniju u zaštiti oštećenja organa, novonastale hipertenzije i novonastale šećerne bolesti. Promjene načina života i redovno praćenje arterijskog tlaka su preporučene mjere za osobe s normalnim tlakom koje su niskog ili umjerenog dodatnog rizika.

5.2. Ciljevi liječenja (SAŽETAK 8)

Primarni cilj liječenja hipertenzivnog bolesnika je postići maksimalno smanjenje dugoročnog ukupnog rizika kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta. Ovo zahtijeva liječenje svih identificiranih reverzibilnih čimbenika rizika, uključujući pušenje, dislipidemiju, abdominalni tip

pretilosti i šećernu bolest, i adekvatan tretman pridruženih kliničkih stanja, kao i liječenje povišenog arterijskog tlaka *per se*.

5.2.1. Ciljne vrijednosti arterijskoga tlaka u općoj hipertenzivnoj populaciji

Tako su 2003 ESH-ESC smjernice preporučale snižavanje arterijskoga tlaka ispod 140/90 mmHg za sve hipertenzivne osobe, priznavale su da se radi samo o razumnoj preporuci, budući da su na ispitivanju temeljeni dokazi pozitivnog učinka postizanja ovog cilja ograničeni na bolesnike sa šećernom bolesti ili prethodno dijagnosticiranom kardiovaskularnom bolešću, te na *post hoc* analizu HOT ispitivanja [311] koja je pokazala najmanju incidenciju neželjenih događaja kod arterijskoga tlaka oko 138/83 mmHg. Uz dokaze iznesene u smjernicama iz 2003.godine [3], dodatni indirektni dokazi koji podupiru ciljne vrijednosti tlaka ispod 140/90 mmHg su potkrijepljeni *post hoc* analizama VALUE i INVEST ispitivanja. U VALUE studiji [477] su hipertoničari kojima je tlak pod terapijom bio „kontroliran“ (< 140/90 mmHg) imali značajno manju incidenciju moždanog udara, infarkta miokarda, zatajenja srca kao i manji kardiovaskularni morbiditet i mortalitet nego oni koji su i dalje bili neadekvatno kontroliranog arterijskoga tlaka, neovisno o vrsti antihipertenzivne terapije koju su dobivali. Niža učestalost nefatalnih i fatalnih kardiovaskularnih događaja je također zabilježena u „kontroliranih“ prema

SAŽETAK 8. OSNOVNI STAV : Ciljevi liječenja

- Primarni cilj liječenja bolesnika s arterijskom hipertenzijom je postići maksimalno smanjenje dugoročnog ukupnog rizika kardiovaskularnih bolesti.
- Ovo zahtijeva liječenje povišenog arterijskog tlaka *per se* kao i svih pridruženih reverzibilnih čimbenika rizika.
- Arterijski tlak treba biti snižen barem do vrijednosti ispod 140/90 mmHg (sistolički/dijastolički) te na niže vrijednosti, ako su podnošljive, u svih hipertoničara.
- Ciljni arterijski tlak bi trebao biti barem ispod 130/80 mmHg u dijabetičara i bolesnika visokog ili vrlo visokog rizika, kao što su oni s pridruženim kliničkim stanjima (moždani udar, infarkt miokarda, oštećena funkcija bubrega, protenurija)
- Unatoč uporabi kombiniranog liječenja smanjenje sistoličkog tlaka ispod 140 mmHg može biti teško, a još je teže ako je cilj smanjiti tlak ispod 130 mmHg. Dodatne poteškoće treba očekivati u starijih osoba i dijabetičara, i općenito u bolesnika s kardiovaskularnim oštećenjem
- U svrhu lakšeg postizanja ciljnog arterijskoga tlaka antihipertenzivno liječenje treba započeti prije no što nastanu značajna kardiovaskularna oštećenja

„nekontroliranim“ hipertoničarima u INVEST studiji [478]. Sve je ovo u skladu s već objavljenim rezultatima iz studija koje su pratile hipertoničare u kliničkoj praksi - oni koji postignu vrijednosti arterijskoga tlaka ispod 140/90 mmHg imaju bitno manji kardiovaskularni mortalitet i morbiditet od onih koji su liječeni, ali im tlak nije adekvatno kontroliran [479]. Kako se općenito tvrdi, podatke dobivene izvan analiza randomiziranih studija koje su dizajnirane tako da prate upravo učinak liječenja (intention to treat) treba interpretirati sa oprezom. Treba naglasiti kako je danas preporuka o postizanju ciljnog tlaka ispod 140/90 mmHg utemeljena na izravnim dokazima, budući da je nedavna FEVER studija [301] pokazala kako su hipertenzivni bolesnici randomizirani na aktivnu terapiju koji su postigli vrijednosti arterijskoga tlaka od 138,1/82,3 mmHg imali smanjenje učestalosti moždanog udara, koronarnih događaja i kardiovaskularnog mortaliteta za 28% u usporedbi s bolesnicima na placebo, koji su i dalje imali vrijednosti tlaka od 141,6/83,9 mmHg.

Postoje također argumenti u prilog pokušavanja postizanja vrijednosti ispod 90 mmHg dijastoličkog i ispod 140 mmHg sistoličkog tlaka, to jest vrijednosti što bližih optimalnom tlaku, uz pretpostavku da bolesnik ove vrijednosti dobro podnosi. 1) Rezultati HOT studije [311] su pokazali da nema porasta kardiovaskularnog rizika u bolesnika randomiziranih u skupinu s najnižim ciljnim vrijednostima tlaka, što je spoznaja relevantna za kliničku praksu jer bi postavljanje nižih ciljnih vrijednosti arterijskoga tlaka omogućilo da veći broj tretiranih osoba postigne barem tradicionalne ciljne vrijednosti. 2) Observacijske studije pokazuju izravan linearan odnos sistoličkog i dijastoličkog tlaka s učestalošću kardiovaskularnih događaja i kod vrijednosti od 115-110 mmHg za sistolički, odnosno 75-70 mmHg za dijastolički, bez dokaza fenomena J krivulje pri ovim vrijednostima [7,11]. U daljem tekstu su detaljno opisani dokazi kako postizanje nižih ciljnih vrijednosti arterijskoga tlaka terapijom može pospješiti protekciju u hipertenzivnih bolesnika s višim rizikom.

5.2.2. Ciljne vrijednosti arterijskoga tlaka u dijabetičara i bolesnika s vrlo visokim ili visokim rizikom

Kako bi se postigla maksimalna kardiovaskularna zaštita, u dijabetičara je preporučena intenzivnija terapija te je predložena ciljna vrijednosti arterijskoga tlaka <130/80 mmHg. Postoje vrlo solidni dokazi povoljnog učinka (smanjenje makro i mikrovaskularnih komplikacija) većeg u odnosu na manje sniženje arterijskoga tlaka u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 kao što je pokazano u HOT i UKPDS ispitivanjima [311,427] i potvrđeno u ABCD istraživanju [319,422]. Nedavna je metaanaliza raspoloživih ispitivanja u dijabetičara pokazala smanjenu incidenciju kardiovaskularnih događaja (naročito moždanog udara) uspoređujući intenzivnije s manje intenzivnim liječenjem, uz razliku

sistoličkog tlaka između skupina od 6 mmHg, odnosno uz razliku u dijastoličkom tlaku od 4,6 mmHg [296]. Usprkos tome, dokazi o koristi striktnog postavljanja ciljnih vrijednosti arterijskoga tlaka od <130/80 mmHg su ograničeni. Nekoliko je randomiziranih ispitivanja pokazalo korist snižavanja dijastoličkog arterijskoga tlaka na vrijednosti vrlo blizu ili čak ispod 80 mmHg [311,319,422,427], ali je dostupno vrlo malo podataka o povoljnim učincima ciljnih vrijednosti sistoličkog tlaka <130 mmHg. Ipak, 1) u ABCD studiji [319,422] s hipertenzivnim ili normotenzivnim dijabetičarima postignute vrijednosti sistoličkog tlaka od 132 odnosno 128 mmHg su bile povezane s manjom incidencijom ishoda (mortalitet odnosno moždani udar) nego u skupinama s nešto manje rigoroznom kontrolom arterijskoga tlaka (sistolički tlak od 138 odnosno 137 mmHg), i 2) prospektivna observacijska studija unutar UKPDS programa je u dijabetičara pronašla značajan odnos između sistoličkog tlaka tijekom praćenja i incidencije makro i mikrovaskularnih komplikacija s kontinuiranim porastom učestalosti komplikacija za vrijednosti sistoličkog tlaka iznad 120 mmHg [429].

Argumenti u prilog postavljanja nižih ciljnih vrijednosti arterijskoga tlaka u bolesnika u kojih je visok rizik posljedica drugih faktora, a ne šećerne bolesti, su različite snage. Najjasniji se dokazi odnose na bolesnike s prethodnim moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom, budući da su u PROGRESS studiji [283] ispitanici s ovim cerebrovaskularnim bolestima u anamnezi, a u kojih je terapijom tlak snižen sa 147/86 mmHg na 132/82 mmHg, imali 28% manju incidenciju ponovljenih moždanih udara i 26% manju incidenciju velikih kardiovaskularnih događaja u usporedbi s placebo gdje je sniženje arterijskoga tlaka bilo zanemarivo. Značajne kardiovaskularne koristi postojale su i u normotenzivnih bolesnika u kojih su pod terapijom vrijednosti snižene na 127/75 mmHg. Nadalje, u nedavnoj je *post hoc* analizi podataka iz PROGRESS studije zabilježeno progresivno smanjenje incidencije ponavljanja moždanog udara (naročito hemoragičkog moždanog udara) sve do postignutih vrijednosti sistoličkog tlaka od oko 120 mmHg [480]. Niži stupnjevi dokaza su dostupni za druge skupine visokog rizika. U *post hoc* analizi podskupina unutar HOT studije [481] veća snižavanje dijastoličkog i sistoličkog tlaka (82 vs. 85 mmHg; 142 vs. 145 mmHg) je bilo povezano s većom koristi u bolesnika s visokim ili vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom (50% HOT populacije), ali ne i u bolesnika s nižim stupnjem rizika. U placebo kontroliranim ispitivanjima u osoba koje su preživjele infarkt miokarda propisivanje beta-blokatora ili ACE inhibitora je smanjilo incidenciju ponavljanog infarkta miokarda ili smrti čak i ukoliko je arterijski tlak bio normalan. Ipak, zbog pretpostavljenog protektivnog učinka ovih lijekova *per se*, arterijski tlak je rijetko smatran mehanizmom ovog učinka i često nije spominjan, premda je onda kada je bio spominjan, bio niži u skupinama s aktivnim liječenjem nego u placebo skupinama. Ipak, kako je

zabilježeno u poglavlju 5.1, većina je placebo kontroliranih ispitivanja u bolesnika s anginom pektoris ili koronarnom bolesti srca priskrbila dokaze smanjenja incidencije kardiovaskularnih događaja sa sniženjem arterijskoga tlaka sve do dosta niskih vrijednosti (EUROPA 128/78 vs. 133/80 mmHg; ACTION-hypertensives: 133/77 vs. 144/81 mmHg; CAMELOT 124/76 vs. 130/77 mmHg) iako u drugom ispitivanju kod bolesnika s anginom slične vrijednosti arterijskoga tlaka (129/74 mmHg vs. 132/76 mmHg) nisu priskrbile dodatnu korist [306].

Ne postoji dovoljno podataka o kardiovaskularnom ishodu na temelju kojih bi se preporučile niže ciljne vrijednosti arterijskoga tlaka u bolesnika s nedijabetičkom bolesti bubrega, ali dostatni, no ne i konkluzivni dokazi sugeriraju kako vrijednosti niže od 130/80 mmHg mogu pomoći očuvanju bubrežne funkcije, naročito u prisustvu proteinurije (vidi poglavlje 4.5.4).

5.2.3. Ciljne vrijednosti arterijskoga tlaka pri mjerenju kod kuće i primjenom kontinuiranoga (automatskog) 24-satnog mjerenja

Sve je više dokaza u prilog prognostičke važnosti kućnog i kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka zbog čega se ova mjerenja sve češće i češće koriste za procijenu učinkovitosti liječenja. Za kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka ovaj je pristup podržan dokazima kako su za slične vrijednosti postignutog tlaka pri mjerenjima u ordinaciji, niže vrijednosti postignutog tlaka u ambulantnom (kontinuiranom) mjerenju povezane s manjom učestalošću kardiovaskularnih događaja [88]. Ipak, za sada nema dostupnih dokaza koji bi upućivali na vrijednosti arterijskog tlaka dobivene mjerenjem kod kuće ili kontinuiranim mjerenjem koje bi bile smatrane optimalnim ciljnim vrijednostima. Kod kuće izmjeren arterijski tlak i tlak izmjeren kontinuiranim mjerenjem su nekoliko milimetara stupca žive niži od tlaka izmjerenog u ordinaciji (Tablica 5), ali su ove razlike proporcionalne nivou vrijednosti tlaka izmjerenog u ordinaciji [484] to jest obično su veće kada je tlak izmjeren u ordinaciji visok i manje pri nižim vrijednostima tlaka izmjerenog u ordinaciji koje predstavljaju ciljeve terapije [77]. Ovo, i veći antihipertenzivni učinak terapije na klinički izmjeren tlak (tj. tlak izmjeren u ordinaciji ili bolničkom odjelu), u odnosu na tlak izmjeren tijekom 24-satnog mjerenja [485], čini vjerojatnim da optimalne ciljne vrijednosti arterijskog tlaka i nisu previše različite kada se mjere u i izvan ordinacije.

5.2.4. Zaključci

Na temelju sadašnjih dokaza može se preporučiti kako arterijski tlak treba snižavati na vrijednosti barem niže od 140/90 mmHg u svih hipertenzivnih bolesnika i kako treba stremiti ka nižim vrijednostima ukoliko se mogu tolerirati. Antihipertenzivna terapija bi trebala biti agresivnija u dijabetičara, u kojih se ciljna vrijednost <130/80 mmHg

čini razumnom. Slične ciljne vrijednosti bi trebalo usvojiti i u osoba s pozitivnom analnežom za cerebrovaskularne bolesti i treba ih bar razmotriti u bolesnika s koronarnom bolešću. Iako mogu postojati razlike između pojedinih bolesnika, rizik hipoperfuzije vitalnih organa je vrlo nizak, osim u epizodama posturalne hipotenzije koje treba izbjegavati, naročito u starijih osoba i dijabetičara. Na postojanje J-oblika krivulje odnosa ishoda prema postignutim vrijednostima arterijskoga tlaka se do sada sumnjalo kao rezultata *post hoc* analiza [486-490] koje su, međutim zabilježile porast učestalosti događaja uz vrlo niske vrijednosti dijastoličkog tlaka. Dalji dokazi kako se udubljenje krivulje može javiti samo pri vrijednostima tlaka puno nižim od ciljnih vrijednosti postignutih s intenzivnom antihipertenzivnom terapijom su dobiveni u randomiziranim studijama s bolesnicima nakon infarkta miokarda ili bolesnicima s kroničnim zatajenjem srca. U tim studijama je primjena beta-blokatora ili ACE inhibitora smanjila incidenciju kardiovaskularnih događaja unatoč snižavanju vrijednosti arterijskog tlaka sa već vrlo niskih početnih vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka [482,491].

Treba napomenuti kako je unatoč uporabi više različitih lijekova u većini istraživanja postignut prosječni sistolički tlak ostao iznad 140 mmHg [492], a čak je i u ispitivanjima u kojima su se postigle prosječne vrijednosti tlaka ispod 140/90 mmHg kontrole tlaka postignuta u najviše 60-70% uključenih bolesnika. U liječenih dijabetičara prosječne vrijednosti tlaka < 130/ mmHg sistole nisu nikada postignute [492] osim u ABCD-normotensive ispitivanju gdje su ispitivane osobe s inicijalno normalnim ili visoko normalnim tlakom [319]. Postizanje gore spomenutih ciljnih vrijednosti tlaka može stoga biti teško, a poteškoće mogu biti veće kada su inicijalne vrijednosti arterijskog tlaka visoke kao i u starijih osoba budući da vrijeme čini porast sistoličkog tlaka strogo ovisnim o povećanoj fibrozi i krutosti aorte. Dokazi iz ispitivanja također pokazuju kako za istu ili čak veću uporabu kombinirane terapije postignuti sistolički tlak obično ostaje nešto veći u dijabetičara nego u nedijabetičara [249,428,493].

5.3. Troškovna učinkovitost antihipertenzivne terapije (cost-effectiveness)

Nekoliko je studija pokazalo kako je u bolesnika visokog ili vrlo visokog rizika terapija arterijske hipertenzije uvelike troškovno učinkovita, odnosno kako smanjenje incidencije kardiovaskularnih bolesti i smrti uvelike premašuje trošak terapije unatoč njenom doživotnom trajanju [494]. Zaista, vjerojatno je da su terapijske koristi čak i veće nego što se može izračunati na temelju broja događaja koji se spriječe po godini liječenja, a što se izražava brojem osoba koje treba liječiti da bi se spriječio neželjeni ishod - engl. *number needed to treat* (NNT) [495]. 1) U nekoliko je placebo kontroliranih ispitivanja značajan broj bolesnika randomiziranih

na placebo dobio terapiju, a određen je broj bolesnika koji je dobio aktivnu terapiju istu prestao uzimati iako je i dalje bio svrstan u originalnu grupu prema principu intencije ka liječenju – engl. *intention to treat* [273]. 2) Nekoliko je ispitivanja pokazalo kako se razlika u incidenciji događaja između liječenih i placebo skupine progresivno povećava kroz nekoliko godina trajanja ispitivanja, što ukazuje na mogućnost većeg dugoročnog protektivnog učinka snižavanja arterijskoga tlaka; 3) Ono što se u mlađih hipertoničara niskog rizika čini kao malena korist promatrano kroz 5 godina liječenja može značiti značajno veći broj godina dodanog života kada se uspoređi sa starijim hipertoničarima visokog rizika [274]. Ovo implicira kako u mlađih bolesnika podaci osiguravajućih društava mogu omogućiti bolju procjenu korisnih učinaka liječenja od podataka dobivenih u ispitivanjima [496]. U mlađih bolesnika svrha terapije nije da se spriječi u slijedećih nekoliko godina malo vjerojatna bolest ili fatalni događaj, već da se spriječi početak i/ili progresija oštećenja organa što će, dugoročno, pretvoriti bolesnika niskog u bolesnika visokog rizika. Nekoliko ispitivanja antihipertenzivne terapije, ponajviše HDFP [312] i HOT [497] studije, je pokazalo kako unatoč intenzivnom snižavanju arterijskoga tlaka učestalost kardiovaskularnih događaja ostaje puno viša u hipertoničara visokog rizika ili hipertoničara s komplikacijama nego u hipertoničara s niskim ili umjerenim početnim rizikom. Ovo sugerira da neke od velikih promjena kardiovaskularnog rizika može biti teško obrnuti, i da je ograničavanje propisivanja (ili odlaganje propisivanja) antihipertenzivne terapije bolesnicima s visokim ili vrlo visokim rizikom vrlo daleko od optimalne strategije. Konačno, trošak liječenja arterijske hipertenzije se često stavlja nasuprot promijenama životnih navika koje se smatra besplatnima. No, stvarna primjena, pa stoga i učinkovitost promjena životnih navika zahtijeva potporu, savjetovanje i podršku, kojih trošak nije nužno zanemariv [498,499].

6. TERAPIJSKE STRATEGIJE

6.1. Promjene životnih navika (SAŽETAK 9)

Promjene životnih navika treba uvesti kada god je prikladno u svih bolesnika s visoko normalnim tlakom i u svih bolesnika koji zahtijevaju medikamentoznu terapiju. Njihova je svrha sniženje arterijskoga tlaka, kontrola drugih čimbenika rizika, kliničkih stanja i smanjenje broja i doza antihipertenzivnih lijekova koje će se možda morati koristiti. Promjene načina života za koje je općenito prihvaćeno da smanjuju arterijski tlak i kardiovaskularni rizik, i koje bi trebalo uzeti u obzir u svih bolesnika su : 1) prekid pušenja, 2) smanjenje tjelesne mase u osoba prekomjerne tjelesne mase, 3) umjerenost u konzumaciji alkohola, 4) fizička aktivnost, 5) smanjenje unosa kuhinjske soli i 6) porast unosa voća i povrća i smanjenje unosa zasićenih masti i ukupnog unosa masnoća [500]. Za te mjere međutim nije dokazano da sprječavaju kardiovaskularne komplikacije u

hipertoničara, a opće je poznato kako je dugoročno ustrajanje u njihovoj implementaciji nisko [501]. Stoga one ni u kom slučaju ne bi trebale nepotrebno odgađati započinjanje farmakološke terapije, osobito u bolesnika s većim stupnjevima rizika.

6.1.1. Prestanak pušenja

Pušenje uzrokuje akutni porast arterijskoga tlaka i srčane frekvencije, što traje duže od 15 minuta nakon pušenja jedne cigarete [502]. Vjerojatni mehanizam je stimulacija simpatičkog živčanog sustava na centralnom nivou kao i na živčanim završecima što je odgovorno za porast plazmatskih kateholamina i paralelnom porastu arterijskoga tlaka [503,504]. Paradoksalno, nekoliko je epidemioloških studija pokazalo kako su vrijednosti arterijskoga tlaka među pušačima bile iste ili niže od onih u nepušača [505]. Ipak, studije koje su koristile kontinuirano 24-satno mjerenje arterijskoga tlaka su pokazale kako neliječeni hipertoničari pušači kao i pušači urednih vrijednosti arterijskoga tlaka imaju više dnevne vrijednosti tlaka nego nepušači [506-508], pri čemu je razlika naročito izražena u teških

SAŽETAK 9

OSNOVNI STAV: Promjene životnih navika

- Promjene životnih navika treba uvesti kadgod je to moguće kod svih bolesnika, uključujući i one kod kojih je potrebna farmakološka terapija. Svrha je sniziti arterijski tlak, kontrolirati ostale čimbenike rizika, smanjiti broj i doze antihipertenzivnih lijekova koji će biti propisani.
- Promjene životnih navika su također preporučljive u osoba s visoko normalnim arterijskim tlakom i dodatnim čimbenicima rizika kako bi se smanjio rizik od razvoja hipertenzije.
- Promjene životnih navika za koje je općenito prihvaćeno da snižavaju arterijski tlak ili kardiovaskularni rizik i koje treba razmotriti su :
 - prestanak pušenja
 - smanjenje (i stabilizacija) tjelesne mase
 - smanjenje prekomjernog unosa alkohola
 - tjelesna aktivnost
 - smanjenje unosa kuhinjske soli
 - povećanje unosa voća i povrća i smanjenje unosa zasićenih i ukupnog unosa masti
- Preporuke za promjene životnih navika ne bi trebale biti usmeno davane bolesnicima već ih treba primjenjivati uz stručnu potporu i objašnjenje, te ih je nužno ponavljati periodički
- Budući da je dugotrajna ustrajnost pridržavanja promjena životnih navika slaba, a učinak na arterijski tlak visoko varijabilan, bolesnike kojima su preporučene samo nefarmakološke mjere mora se pomno i učestalije pratiti ne bi li se s farmakološkom terapijom, kada bude potrebno započelo na vrijeme.

pušača [502]. Izviješteno je i kako pušenje nagoviještava budući porast sistoličkoga tlaka [509], ali u svim studijama nije pronađen neovisan kronični učinak pušenja na arterijski tlak [519] te prekid pušenja ne dovodi do snižavanja arterijskoga tlaka [511].

Pušenje je snažan kardiovaskularni rizični faktor [512] i prekid pušenja je vjerojatno najučinkovitija od pojedinačnih promjena životnih navika usmjerenih ka prevenciji velikog broja kardiovaskularnih bolesti, uključivo moždani udar i infarkt miokarda [512-514]. U prilog ovome ide i zapažanje kako osobe koje prestanu pušiti prije srednje životne dobi imaju očekivano trajanje života koje nije različito od onoga za osobe koje nikada nisu pušile [515,516]. Stoga hipertoničare pušače treba savjetovati da prestanu pušiti.

Kada je nužno, treba uzeti u obzir i nikotinsku zamjensku terapiju [517] ili terapiju bupropionom, budući da se čini kako one olakšavaju prekid pušenja [518]. Varenicline je novi selektivni parcijalni agonist nikotin acetikolinskih receptora razvijen upravo za prekid pušenja, s dokazanom kratkoročnom i dugoročnom učinkovitošću u usporedbi s placebom [519]. Pokazano je kako pasivno pušenje izaziva porast rizika od koronarne i drugih bolesti koje su povezane s pušenjem [520, 521]. Moguće je da se izloženost pasivnom pušenju smanjila u zemljama gdje je su uvedeni propisi za zaštitu nepušača i bivših pušača od duhanskog dima u okolini te je poželjno da ovo postane uobičajeno u čitavoj Evropi.

6.1.2. Umjeren unos alkohola

Brojne su studije pokazale poput slova U ili J oblikovanu krivulju povezanosti mortaliteta s konzumacijom alkohola, gdje slabo ili umjerenom konzumiranje alkohola rezultira smanjenjem mortaliteta u usporedbi s osobama koje ne konzumiraju alkohol, dok osobe koje znatno više piju imaju potrast stope smrtnosti [522]. No ovaj je odnos nedavno osporen metaanalizom dostupnih podataka [523]. U populaciji je odnos između konzumacije alkohola, vrijednosti arterijskoga tlaka i prevalencije arterijske hipertenzije linearan [524]. Povrh toga, prekomjerna je konzumacija alkohola povezana s visokim rizikom moždanog udara [525], naročito u slučaju epizodične konzumacije alkohola (binge drinking) u svrhu opijanja. Alkohol umanjuje učinke antihipertenzivne medikamentozne terapije, ali je njegov utjecaj barem djelomično reverzibilan unutar 1-2 tjedna sa smanjenjem unosa alkohola za otprilike 80% [526]. Osobe koje piju 5 ili više standardnih pića na dan mogu imati porast arterijskog tlaka nakon akutnog ustezanja od alkohola i vjerojatnije će im se početkom tjedna dijagnosticirati arterijska hipertenzija ako imaju običaj piti tijekom vikenda. Ispitivanja sa smanjenjem unosa alkohola su pokazala značajno sniženje sistoličkoga i dijastoličkoga arterijskoga tlaka [500]. Muškarcima hipertoničarima koji piju alkohol treba savjetovati da ograniče konzumaciju alkohola na ne više od 20-30 g etanola na dan, dok

se ženama ne preporuča više od 10-20 g etanola na dan. Takvi bi bolesnici trebali biti upozoreni na povećan rizik moždanog udara u slučaju opijanja.

6.1.3. Smanjenje unosa kuhinjske soli

Epidemiološka istraživanja ukazuju kako unos kuhinjske soli hranom pridonosi porastu arterijskoga tlaka i prevalenciji hipertenzije [527,528]. Randomizirana kontrolirana ispitivanja kod hipertenzivnih bolesnika pokazuju kako će smanjenje unosa kuhinjske soli na 80-100 mmol (4,7-5,8 g natrijeva klorida) po danu s početnog unosa od oko 180 mmol (10,5 g natrijeva klorida) po danu sniziti arterijski tlak za prosječno 4-8 mmHg [529-533], iako uz velike razlike između bolesnika. Smanjenje unosa kuhinjske soli može imati i veći antihipertenzivni učinak ako se kombinira s drugim savjetima o prehrani [500] i može omogućiti smanjenje doze i broja antihipertenzivnih lijekova upotrebljenih za kontrolu arterijskoga tlaka. Ograničenje unosa kuhinjske soli moglo bi imati jači antihipertenzivni učinak u kombinaciji s drugim dijetetskim savjetima [500], a moglo bi i smanjiti doze i količinu antihipertenziva primijenjenu radi snižavanja arterijskoga tlaka. Učinak smanjenja unosa natrija na arterijski tlak značajniji je u crnaca, ljudi srednje i starije dobi kao i u pojedinaca s hipertenzijom, šećernom bolesti ili kroničnom bubrežnom bolesti tj. skupinama sa slabije odgovarajućim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom [534], čije bi se aktivacija, zajedno s aktivacijom simpatičkog živčanog sustava [535, 536], mogla suprotstaviti učinku smanjenja unosa natrija na snižavanje arterijskoga tlaka. U dijeti sa smanjenim unosom kuhinjske soli, bolesnicima bi trebalo preporučiti izbjegavanje dodatnoga unosa soli, i naravno, presoljenu hranu (osobito obrađenu hranu) te preporučiti unos više obroka pripremljenih izravno od prirodnih namirnica koje sadrže više kalija [537]. Pretjerani unos soli mogao bi biti uzrokom rezistentne hipertenzije. Preporučena dnevna količina unešenog natrija nedavno je smanjena sa 100 na 65 mmol/dan, što odgovara 3.8 g/dan natrijevog klorida, a to bi trenutno moglo biti teško postići. Preporuka koju je moguće postići iznosi manje od 5 g/dan natrijevog klorida (85 mmol/dan) [538].

6.1.4. Druge dijetetske promjene

Tijekom prošlog desetljeća, povećan unos kalija i dijetne navike temeljene na tzv DASH dijeti (dijeta bogata voćem, povrćem i mliječnim proizvodima s niskim udjelom masti, s niskim sadržajem kolesterola kao i zasićenih i ukupnih masnoća; *od engl. a diet rich in fruits, vegetables, and low-fat dairy products, with a reduced content of dietary cholesterol as well as saturated and total fat*) [539] pojavili su se kao načini snižavanja arterijskoga tlaka. Nekoliko malih kliničkih istraživanja i njihove metaanalize zabilježili su kako visoke doze dodataka omega-3 polinezasićenih masnih kiselina (uobičajeno nazvane ribljim uljem) mogu sniziti arterijski tlak u hipertenzivnih pojedinaca, iako se učinak može

obično vidjeti tek pri relativno visokim dozama (≤ 3 g/dan) [500, 540, 541]. U pojedinaca s visokim arterijskim tlakom, prosječno sniženja sistoličkog i dijastoličkog tlaka iznosilo je 4,0, odnosno 2,5 mmHg [542]. U odnosu na isključivo povećan unos vlakana, [543, 544], podaci su nedostadni da bi bili preporučeni za sniženje arterijskoga tlaka. Dodaci kalcija i magnezija [500, 545, 546] bili su predloženi kao sredstvo snižavanja arterijskoga tlaka, no podaci nisu u potpunosti dosljedni te su opravdana dodatna istraživanja prije nego što je moguće izdati preporuke o specifičnim dijetama, uključujući dijetu s modificiranim sadržajem ugljikohidrata [500, 547, 548]. Načelno, hipertenzivne bolesnike valjalo bi savjetovati da jedu više voća i povrća (raspoređeno u 4-5 obroka odnosno 300 grama povrća na dan) [549], da jedu više ribe [550] te da smanje unos zasićenih masti i kolesterola. Savjetovanje od strane obrazovanih dijetetičara bi moglo biti korisno.

6.1.5. Smanjenje prekomjerne tjelesne mase

Značajna količina dokaza temeljena na opservacijskim studijama potvrđuje kako je tjelesna masa izravno povezana s arterijskim tlakom [551] te kako je prekomjeran sadržaj tjelesne masti predisponirajući čimbenik za povišen arterijski tlak i hipertenziju [552]. Također, postoje uvjerljivi dokazi kako smanjenje tjelesne mase snižava arterijski tlak u pretilih bolesnika te da ima povoljne učinke na pridružene čimbenike rizika poput inzulinske otpornosti (rezistencije), šećerne bolesti, hiperlipidemije, hipertrofije lijeve klijetke te opstuktivne apneje u spavanju. U metaanalizi dostupnih studija, sniženje srednjeg sistoličkog i dijastoličkog arterijskoga tlaka povezano s prosječnim gubitkom od 5,1 kg tjelesne mase iznosilo je 4,4, odnosno 3,6 mmHg [553]. U daljnjoj analizi podskupina, sniženja arterijskoga tlaka bila su slična za hipertenzivne i nehipertenzivne pojedince, ali su bila veća u onih koji su smanjili tjelesnu masu. Analiza studija koje su promatrale učinak doze na ishod [554, 555] i prospektivnih opservacijskih studija [556] također bilježi kako veći gubitak tjelesnoj mase dovodi do većega snižavanja arterijskoga tlaka. Umjereni gubitak na tjelesnoj masi, s ili bez smanjenja unosa natrija, može spriječiti hipertenziju u pojedinaca prekomjerne tjelesne mase s visoko normalnim arterijskim tlakom [557] te može omogućiti smanjenje doze lijekova kao i njihovo ukidanje [558, 559]. Obzirom da u pojedinaca srednje dobi tjelesna masa učestalo pokazuje progresivni porast (0.5 – 1.5 kg godišnje), stabilizacija tjelesne mase također bi se mogla mogla smatrati korisnim ciljem.

6.1.6. Tjelesna aktivnost

Smanjenje fizičke kondicije snažan je predskazatelj kardiovaskularnog mortaliteta neovisan o arterijskom tlaku i ostalim čimbenicima rizika [560]. Nedavna metaanaliza randomiziranih kontroliranih ispitivanja [561] zaključila je kako dinamičko aerobno vježbanje (izdržljivost) snižava

sistolički i dijastolički tlak u mirovanju za 3,0/2,4 mmHg, a kontinuirano izmjeren arterijski tlak za 3,3/3,5 mmHg. Sniženje arterijskoga tlaka u mirovanju bilo je naglašenije u hipertenzivnoj skupini (-6.9/-4.9 mmHg) nego u normotenzivnoj skupini (-1.9/-1.6 mmHg). Čak su i umjereni stupnjevi tjelovježbe snižavali arterijski tlak [562], a ovaj oblik vježbanja također je smanjivao tjelesnu masu, količinu tjelesne masti i opseg struka, a povećavao je osjetljivost na inzulin i razinu HDL kolesterola. Dinamička tjelovježba koja povećava izdržljivost i kondiciju smanjivala je arterijski tlak u mirovanju za 3,5/3,2 mmHg [563]. Stoga bi bolesnicima koji veliki dio dana provode sjedeći trebalo savjetovati započinjanje redovite tjelovježbe umjerenog intenziteta, npr. 30-45 minuta dnevno [564]. Tip tjelovježbe trebao bi prvenstveno biti fizička aktivnost izdržljivosti (hodanje, lagano trčanje (jogging), plivanje) upotpunjeno vježbama izdržljivosti [144,564,565]. Opseg procjene kardiovaskularnog statusa prije početka vježbanja ovisit će o opsegu predviđene tjelovježbe te o bolesnikovim simptomima i znakovima, ukupnom kardiovaskularnom riziku i pridruženim kliničkim stanjima. Međutim, intenzivno izometrično vježbanje poput dizanja utega može imati značajno dovoditi do porasta tlaka te ga valja izbjegavati. Ukoliko je hipertenzija loše kontrolirana, valja izbjeći ili odgoditi tešku tjelovježbu kao i maksimalno tjelesno ispitivanje prije tjelovježbe do primjene odgovarajućeg medikamentnog liječenja i snižavanja arterijskoga tlaka [566].

6.2. Farmakološka terapija (SAŽECI 10 i 11)

6.2.1. Izbor antihipertenzivnih lijekova

Velik broj randomiziranih ispitivanja antihipertenzivnih terapija, kako onih što uspoređuju aktivno liječenje i placebo, tako i onih koji uspoređuju režime liječenja temeljene na različitim sastavnicama, potvrđuju zaključak smjernica ESH/ESC iz 2003. godine [3] da su: 1) glavni učinci antihipertenzivnog liječenja prvenstveno posljedica snižavanja arterijskoga tlaka *per se* te da su uvelike neovisni o primijenjenim lijekovima, te da 2) tijazidski diuretici (kao i klortalidon i indapamid), beta blokatori, blokatori kalcijjskih kanala, ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora mogu odgovarajuće sniziti arterijski tlak te značajno i učinkovito smanjiti učestalost kardiovaskularnih ishoda. Stoga su svi ovi lijekovi prikladni za započinjanje i održavanje antihipertenzivnog liječenja, ili kao monoterapija ili u nekim međusobnim kombinacijama. Svaka od predloženih antihipertenzivnih skupina može imati određena specifična svojstva, prednosti i ograničenja koja su raspravljena u nadolazećim odlomcima, kako bi liječnici mogli donijeti odluku koja skupina najbolje odgovara za pojedinog bolesnika

U odjeljku 4.4.5 spomenuli smo da su u dva nedavna velika istraživanja [330, 332] te metaanalizi [343] beta blokatori pokazali smanjenu sposobnost sprječavanja moždanog udara iako su bili jednako učinkoviti u sprječavanju

koronarnih događaja i smrtnosti. Primjena beta blokatora pokazala se učinkovitom u bolesnika s anginom pektoris, zatajivanjem srca i nedavnim infarktomiokarda, što su značajne komplikacije hipertenzije [482, 483, 567]. Stoga beta blokatori još uvijek mogu biti razmatrani kao mogućnost u početnim i kasnijim antihipertenzivnim strategijama. Budući da mogu dovesti do povećanja tjelesne mase [568] te kako imaju nepovoljne učinke na metabolizam lipida i i porast (u usporedbi s drugim lijekovima) incidencije novonastale šećerne bolesti [455, 458], ne bi trebali imati prednost u hipertoničara koji imaju pridružene višetruke metaboličke čimbenike rizika, uključujući metabolički sindrom i njegove glavne sastavnice poput abdominalne debljine, visoko normalnih ili povišenih vrijednosti glukoze natašte, te smanjene tolerancije glukoze, stanja koja povećavaju rizik nastanka šećerne bolesti [569, 570]. Ovo se odnosi i na tijazidske diuretike, koji imaju dislipidemične i dijabetogene učinke u slučaju primjene u višim dozama [455]. Tijazidi su često bili primjenjivani zajedno s beta blokatorima u istraživanjima koja su dokazala relativan porast novonastale šećerne bolesti što je otežavalo razlučivanje koja od te dvije skupine ima veći nepovoljan učinak i više pridonosi ovoj ozbiljnoj popratnoj pojavi. Međutim, navedeno ne mora vrijediti za beta blokatore s vazodilacijskim učinkom poput karvedilola i nebivolola, u kojih je nepovoljna metabolička aktivnost manja, odnosno odsutna te je smanjena incidencija novonastale šećerne bolesti u usporedbi s klasičnim beta blokatorima [571, 572]. Beta blokatori, ACE inhibitori i antagonisti angiotenzinskih receptora manje su učinkoviti u crnaca u kojih treba dati prednost diureticima i blokatorima kalcijevih kanala [299, 573].

Studije koje istražuju promjene u supkliničkim oštećenjima organa (intermediate endpoints) ukazuju na druge različitosti među različitim antihipertenzivima ili spojevima, tj. kombinacijama: izviješteno je da su ACE inhibitori i antagonisti angiotenzinskih receptora osobito učinkoviti u smanjivanju hipertrofije lijeve klijetke [349], uključujući komponentu fibroze [219, 367]; također su prilično učinkoviti u smanjenju mikroalbuminurije i proteinurije [308, 309, 430–432, 437] te u očuvanju bubrežne funkcije i usporavanju progresije bubrežne bolesti [308, 309, 430, 431, 434]; blokatori kalcijevih kanala, osim učinkovitosti na hipertrofiju lijeve klijetke, čine se korisnima u usporavanju progresije karotidne hipertrofije i ateroskleroze [220–222, 391, 392, 395].

Znatno su ograničeniji dokazi koji se odnose na korisnost drugih skupina antihipertenzivnih lijekova. Dokazano je kako alfa1 blokatori i centralni agensi (agonisti alfa2 – adrenoreceptora i modulatori imidazolinskih receptora) dovode do odgovarajućeg sniženja arterijskoga tlaka te kako imaju povoljne metaboličke učinke [574]. Učinak sniženja tlaka također je dokazan za antagoniste aldosterona [575]. Budući da je jedino istraživanje koje je ispitalo alfa1 – blokator (doksazosinski krak ALLHAT

SAŽETAK 10.

OSNOVNI STAV: izbor antihipertenzivnih lijekova

- Glavni povoljni učinci antihipertenzivne terapije posljedica su snižavanja arterijskoga tlaka *per se*
- Pet glavnih skupina antihipertenziva – tijazidski diuretici, blokatori kalcijevih kanala, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzinskih receptora i beta blokatori – pogodni su za započinjanje i održavanje antihipertenzivnog liječenja, sami ili u kombinaciji. Beta blokatori, osobito u kombinaciji s tijazidskim diureticima, ne bi se trebali koristiti u bolesnika s metaboličkim sindromom ili u osoba s visokim rizikom za nastanak šećerne bolesti.
- Budući da je u mnogo bolesnika potreban više nego jedan lijek, naglasak na prepoznavanju lijeka koji će biti početni često je uzaludno i nepotrebno. Međutim, za brojna stanja postoje dokazi u prilog određenih lijekova u odnosu na druge kao početnog odabira u liječenju ili za njihovu primjenu u kombinaciji s drugima.
- Pri izboru pojedinog lijeka ili kombinacije te izbjegavanju drugih, potrebno je voditi računa o sljedećem:
 1. Prethodno povoljno ili nepovoljno iskustvo pojedinog bolesnika s određenom skupinom lijekova
 2. Učinak lijekova na kardiovaskularne čimbenike rizika u odnosu na kardiovaskularni profil rizika pojedinog bolesnika
 3. Prisutnost supkliničkog oštećenja organa, kliničke kardiovaskularne bolesti, bubrežne bolesti ili šećernu bolest koji bi se mogli povoljnije liječiti nekim lijekovima u odnosu na druge (SAŽETAK 11 i Tablica 6)
 4. Prisutnost drugih poremećaja koji bi mogli ograničiti upotrebu pojedinih skupina antihipertenzivnih lijekova (Tablica 7).
 5. Mogućnosti interakcija s lijekovima korištenim zbog drugih stanja
 6. Cijena lijekova, bilo za pojedinog bolesnika ili pružatelja medicinskih usluga, no razmatranja o cijeni ne smiju nikada imati prednost pred djelotvornošću, podnošljivošću i zaštitu pojedinog bolesnika.
- Trajno valja posvetiti pažnju nuspojavama lijekova, budući da su one najvažniji uzrok nesuradljivosti. Lijekovi nisu jednaki u pogledu nuspojava i štetnih učinaka osobito u pojedinih bolesnika.
- Učinak na snižavanje arterijskoga tlaka trebao bi trajati 24 sata. Navedeno se može provjeriti kontinuiranim ambulantnim mjerenjem tlaka ili kućnim mjerenjem tlaka u vremenu prije uzimanja sljedeće doze.
- Prednost valja dati lijekovima koji sa jednokratnom primjenom imaju antihipertenzivni učinak tijekom 24 sata, budući da jednostavna shema liječenja pogađuje suradljivosti i ustrajnosti.

SAŽETAK 11. OSNOVNI STAV: Antihipertenzivno liječenje: lijekovi kojima valja dati prednost**Supkliničko oštećenje organa**

HLK	ACEI, CA, ARB
Asimptomatska ateroskleroza	CA, ACEI
Mikroalbuminurija	ACEI, ARB
Bubrežna disfunkcija	ACEI, ARB
Klinički događaj	
Prethodni moždani udar	Bilo koje sredstvo koje snižava arterijski tlak
Prethodni infarkt miokarda	BB, ACEI, ARB
Angina pectoris	BB, CA
Zatajivanje srca	Diuretik, BB, ACEI, ARB, antiladosteronska sredstva
Fibrilacija atrija	
Rekurentna	ARB, ACEI
Permanentna	BB, ne-dihidropiridinski CA
Bubrežno zatajivanje/proteinurija	ACEI, ARB, diuretici
Periferna arterijska bolest	Henleove petlje CA
Stanje	
ISH (stariji)	Diuretik, CA
Metabolički sindrom	ACEI, ARB, CA
Šećerna bolest	ACEI, ARB
Trudnoća	CA, metildopa, BB
Crna rasa	Diuretik, CA

Skrćenice: HLK: hipertrofija lijeve klijetke; ISH: izolirana sistolička hipertenzija; ACEI: ACE inhibitori; ARB: antagonisti angiotenzinskih receptora; CA: blokator kalcijevih kanala, BB: beta blokatori

studije) bilo prekinuto prije no što su mogli biti prikupljeni ključni dokazi [576], ukupna korist odnosno štetnost alfa1 – blokatora u antihipertenzivnom liječenju ostaju nedokazani. Slučaj je jednak i za centralno djelujuće lijekove te za antagoniste aldosterona. Međutim, svi su ti lijekovi bili učestalo korišteni kao dodatna terapija u istraživanjima koja su dokazala kardiovaskularnu protektivnost te se stoga mogu koristiti u kombinacijskom liječenju. Alfa1 blokatori imaju specifičnu indikaciju u prisutnosti benigne hiperplazije prostate. Aliskiren, novi lijek kojem je ciljno mjesto djelovanja reninski sustav [577] već je dostupan u SAD te bi uskoro mogao postati dostupan i u Europi. Dokazano je kako ovaj lijek učinkovito snižava arterijski tlak u hipertenziji, kako sam, tako i u kombinaciji s tijazidskim

diureticima [578-580], dok je u predkliničkim istraživanjima dokazan antiproteinurički učinak [581]. Predloženo je da bi renin mogao imati učinke koji nisu povezani s klasičnom renin – angiotenzin kaskadom [577] te da bi mogao biti prognostički čimbenik neovisan o stvaranju angiotenzina II [582]. Još nisu dostupni odlučujući dokazi kao potvrda da je navedeno ispravno, kao niti podaci o zaštitnim kardiovaskularnim učincima inhibicije renina.

Oduvijek se vode rasprave o tome koja skupina antihipertenziva treba biti označena kao prvi odabir u liječenju hipertenzije. Međutim, sada postoje uvjerljivi dokazi temeljeni na istraživanjima da je u većini bolesnika potrebna primjena kombinacije lijekova u kontroli arterijskoga tlaka [583]. Stoga, ukoliko se dva ili više lijekova primjenjuju tijekom životnog vijeka bolesnika, nebitno je koji je od njih primjenjivan samostalno tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja. Međutim, skupine antihipertenziva (čak i pojedini lijekovi unutar pojedinih skupina) mogu se razlikovati prema tipu i učestalosti neželjenih učinaka koje mogu izazvati, a pojedinci mogu biti različito skloni razvoju određenoga neželjenog učinka. Nadalje, lijekovi mogu imati različite učinke na rizične čimbenike, oštećenje organa i specifično izazvanih događaja i promjena te pokazuju specifične zaštitne učinke u posebnim skupinama bolesnika. Navedeno čini zasebnu primjenu određenog lijeka ili primjenu zajedno s drugim lijekovima obaveznom ili preporučljivom, ovisno o okolnostima. Načelno, pri izboru ili izbjegavanju lijeka trebalo bi voditi računa o: 1) dosadašnjem povoljnom ili nepovoljnom iskustvu pojedinog bolesnika s određenom skupinom lijekova, kako u odnosu na sniženje arterijskoga tlaka, tako i u odnosu na nuspojave; 2) učinku lijekova na kardiovaskularne čimbenike rizika u odnosu na kardiovaskularni profil rizika određenog bolesnika; 3) prisutnosti supkliničkog oštećenja organa, kliničke kardiovaskularne bolesti, bolesti bubrega ili šećerne bolesti koje bi mogle biti povoljnije liječene izborom pojedinih lijekova u odnosu na druge; 4) prisutnosti drugih poremećaja koji mogu ograničiti primjenu pojedinih skupina antihipertenziva; 5) mogućnosti interakcija s lijekovima koji se primjenjuju za druga stanja prisutna u bolesnika; 6) cijeni lijekova, bilo za pojedinog bolesnika ili za onoga koji je zadužen za pružanje i osiguranje zdravstvene usluge (health provider). Razmatranja cijene, međutim, nikada ne treba nadvladati učinkovitost, podnošljivost i zaštitu pojedinog bolesnika. Liječnici bi trebali dati prednost lijekovima koji imaju dugotrajan učinak i zabilježenu mogućnost učinkovitog snižavanja arterijskoga tlaka tijekom 24 sata primjenom jedne dnevne doze. Pojednostavnije liječenja poboljšava pridržavanje terapiji i ustrajnost [584], dok je učinkovita kontrola 24-satnoga arterijskoga tlaka prognostički važna, i u skladu je s važnošću kontrole tlaka izmjerjenog u ambulanti ili kliničkom odjelu [88]. Dugodjelujući lijekovi također čine antihipertenzivni učinak homogenijim tijekom 24 sata, smanjujući varijabilnost tlaka [585].

Tablica 6. Stanja koja daju prednost pojedinim antihipertenzivnim lijekovima u odnosu na druge

Tijazidski diuretici <ul style="list-style-type: none"> Izolirana sistolička hipertenzija (stariji) Zatajivanje srca Hipertenzija u crnaca 	Blokatori kalcijevih kanala (verapamil, diltiazem) <ul style="list-style-type: none"> Angina pektoris Karotidna ateroskleroza Supraventrikulska tahikardija 	Antagonisti angiotenzinskih receptora <ul style="list-style-type: none"> Zatajivanje srca Stanje nakon infarkta miokarda Dijabetička nefropatija Proteinurija/mikroalbuminurija Hipertrofija lijeve klijetke Fibrilacija atrija Metabolički sindrom Kašalj izazvan ACE inhibitorima
Beta blokatori <ul style="list-style-type: none"> Angina pektoris Stanje nakon infarkta miokarda Zatajivanje srca Tahiaritmije Glaukom Trudnoća 	ACE inhibitori <ul style="list-style-type: none"> Zatajivanje srca Disfunkcija lijeve klijetke Stanje nakon infarkta miokarda Dijabetička nefropatija Ne-dijabetička nefropatija Hipertrofija lijeve klijetke Karotidna ateroskleroza Proteinurija/mikroalbuminurija Fibrilacija atrija Metabolički sindrom 	Diuretici (antialdosteronski) <ul style="list-style-type: none"> Zatajivanje srca Stanje nakon infarkta miokarda
Blokatori kalcijevih kanala (dihidropiridinski) <ul style="list-style-type: none"> Izolirana sistolička hipertenzija (stariji) Angina pektoris Hipertrofija lijeve klijetke Karotidna/koronarna ateroskleroza Trudnoća Hipertenzija u crnaca 		Diuretici Henleove petlje <ul style="list-style-type: none"> Terminalna bubrežna bolest Zatajivanje srca

Kriteriji navedeni u ovom odjeljku dopuštaju izbor određenih lijekova ili kombinacija lijekova u mnogo bolesnika. Poznata stanja koja pogoduju ili ne pogoduju, a ponekad su i kontraindicirani za različite lijekove, detaljno su navedena u Tablicama 6. i 7. te u SAŽETKU 11, dok su specifični terapijski pristupi u posebnim stanjima i skupinama bolesnika detaljnije raspravljani u SAŽETKU 7.

U početnom odabiru lijekova kao i u daljnjim podešavanjima liječenja, posebnu pozornost valjalo bi pridati neželjenim učincima, čak i ukoliko su isključivo subjektivne prirode, budući da su nuspojave glavni uzrok nesuradljivosti [584, 586]. Neželjene učinke tijekom antihipertenzivnog liječenja nije moguće u potpunosti izbjeći budući da dijelom mogu biti psihološke prirode te su doista objavljeni i

Tablica 7. Sigurne i moguće kontraindikacije za upotrebu antihipertenzivnih lijekova

	Sigurne	Moguće
Tijazidski diuretici	Giht	Metabolički sindrom Intolerancija glukoze Trudnoća
Beta blokatori	Astma A-V blok (stupanj 2 ili 3)	Periferna arterijska bolest Metabolički sindrom Intolerancija glukoze Sportaši i fizički aktivni bolesnici Kronična opstruktivna bolest pluća
Blokatori kalcijevih kanala (dihidropiridinski)		Tahiaritmije Zatajivanje srca
Blokatori kalcijevih kanala (verapamil, diltiazem)	A-V blok (stupanj 2 ili 3) Zatajivanje srca	
ACE inhibitori	Trudnoća Angioneurotski edem Hiperkalemija Obostrana stenoza bubrežnih arterija	
Antagonisti angiotenzinskih receptora	Trudnoća Hiperkalemija Obostrana stenoza bubrežnih arterija	
Diuretici (antialdosteronski)	Bubrežno zatajenje Hiperkalemija	

pri primjeni placeba [291]. Međutim, velik trud treba uložiti u ograničenje nuspojava vezanih uz lijek te u očuvanje kvalitete života, bilo izmjenom lijeka odgovornog za nuspojave ili izbjegavanjem nepotrebnih povećanja doze primijenjenog lijeka. Nuspojave tijazidskih diuretika, beta blokatora i blokatora kalcijevih kanala ovisne su o dozi, dok je pojačanje nuspojava antagonista angiotenzinskih receptora i ACE inhibitora malo ovisno ili neovisno o povećanju doze [587].

6.2.2. Monoterapija (SAŽETAK 12)

Liječenje može započeti jednim lijekom, kojeg bi u početku valjalo primjenjivati u niskoj dozi. U slučaju nepostignute kontrole arterijskoga tlaka, moguće je dati punu dozu započetog lijeka, ili je bolesnika moguće uputiti na uzimanje lijeka različite skupine (kojeg također valja u početku primjenjivati u niskoj, a zatim u punoj dozi). Izmjena u lijek druge skupine obavezna je ukoliko lijek prvog izbora nije imao učinkovito snizio arterijski tlak ili je izazivao značajne nuspojave. Ovakav pristup „sekvencijske monoterapije“ omogućuje određivanje lijeka na kojeg pojedinac najbolje odgovara u smislu učinkovitosti, ali i podnošljivosti. Međutim, iako tzv. „stupanj odgovora“ (smanjenje sistoličkoga i dijastoličkoga arterijskog tlaka za $\geq 20/10$ mmHg) iznosi oko 50% za svaki lijek u monoterapiji [588], sposobnost bilo kojeg lijeka primijenjenog samostalno da postigne ciljne vrijednosti tlaka ($<140/90$ mmHg) ne prelazi 20–30% u ukupnoj hipertenzivnoj populaciji osim u bolesnika s hipertenzijom 1. stupnja [589, 590]. Nadalje, postupak je naporan i frustrirajući kako za liječnika tako i za bolesnika, što dovodi do niske suradljivosti te nepotrebno odgođenog postizanja kontrole arterijskoga tlaka koja je žurno potrebna u hipertoničara s visokim rizikom. Nade se polažu u farmakogenomiku, koja bi u budućnosti mogla uspjeti prepoznati lijekove s najvećom šansom za učinkovitost i korisnost u pojedinog bolesnika. Istraživanja u ovom području valja poticati.

6.2.3. Kombinacijsko liječenje (SAŽETAK 12)

U većini istraživanja, kombinacija dvaju ili više lijekova bila je najšire korištena oblik liječenja u svrhu učinkovitog snižavanja tlaka i postizanja unaprijed zadanih ciljeva. Primjena kombinacijskog liječenja pokazala se još češće potrebna u dijabetičara, bubrežnih bolesnika i bolesnika s visokim rizikom te načelno kada god su poželjne niže vrijednosti tlaka [311]. Na primjer, u nedavnom istraživanju provedenom na većem broju hipertoničara povišenog rizika, oko 9 od 10 bolesnika je primalo 2 ili više antihipertenziva kako bi se tlak snizio na $<140/90$ mmHg [330].

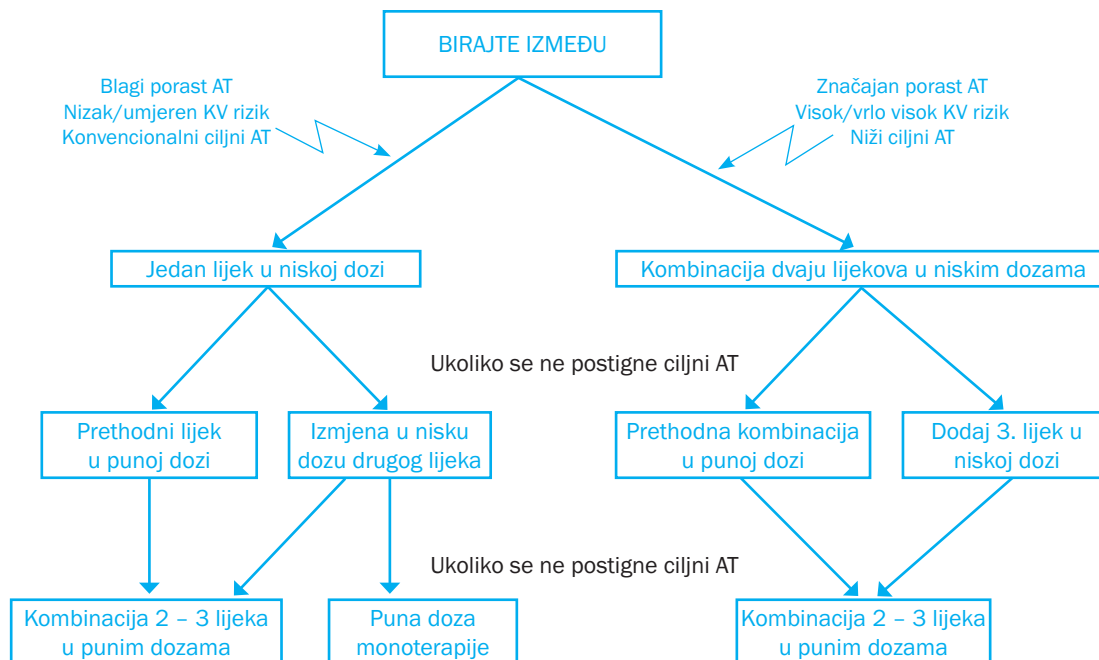
U smjernicama ESH/ESC 2003. godine [3] preporučeno je da se primjena dva lijeka ne ograničava na često potreban korak nakon pokušane monoterapije, već i da se primjena dva lijeka razmotri kao terapijski pristup prvoga izbora, alternativan monoterapiji (Slika 3.) Jasna zamjerka

SAŽETAK 12. OSNOVNI STAV: Monoterapija nasuprot kombinacijskog liječenja

- Neovisno o primijenjenom lijeku, monoterapija omogućuje postizanje ciljnih vrijednosti arterijskoga tlaka samo u ograničenom broju hipertenzivnih bolesnika.
- Upotreba više od jednog lijeka potrebna je u većini bolesnika za postizanje ciljnih vrijednosti arterijskoga tlaka.
- Početno liječenje može se sastojati bilo od monoterapije ili kombinacije dvaju lijekova u malim dozama s daljnjim povisivanjem doze ili broja lijekova, ukoliko bude potrebno (Slike 3 i 4).
- Monoterapija može biti početno liječenje za blago povišen arterijski tlak u bolesnika s niskim ili umjerenim ukupnim kardiovaskularnim rizikom. Prednost bi trebalo dati kombinaciji dvaju lijekova u malim dozama kao prvom koraku u liječenju kada su početne vrijednosti arterijskoga tlaka u rasponu stupnjeva 2 i 3 hipertenzije, ili kad je ukupni kardiovaskularni rizik visok ili vrlo visok (Slika 3.).
- Fiksne kombinacije dvaju lijekova mogu pojednostaviti shemu primjene i poboljšati suradljivost.
- U nekih bolesnika nije moguće postići kontrolu arterijskoga tlaka s dva lijeka, te je potrebna kombinacija triju ili više lijekova.
- U hipertoničara bez komplikacija i u starijih osoba, antihipertenzivnu terapiju obično valja započeti postupno. Ciljne vrijednosti arterijskoga tlaka u bolesnika s visokim rizikom valja postići što prije, što daje prednost započinanju liječenja kombinacijom lijekova i bržem podešavanju doza.

započinanja liječenja s dva pripravka je eventualno izlaganje bolesnika nepotrebnom lijeku. Međutim, prednosti su: 1) koristeći kombinaciju, i prvi i drugi lijek moguće je primijeniti u niskoj dozi koje će vjerojatnije biti bez nuspojava u usporedbi s punom dozom monoterapije; 2) moguće je izbjeći frustraciju opetovane i uzaludne potrage za učinkovitom monoterapijom u bolesnika s vrlo visokim vrijednostima arterijskoga tlaka, kao i oštećenje organa; 3) dostupne su fiksne, niskodozne kombinacije lijekova što omogućava primjenu dvije supstance u jednoj tableti, a pojednostavljenje liječenja poboljšava suradljivost i ustrajnost; te 4) započinanje liječenja s kombinacijom dvaju lijekova omogućava ranije postizanje ciljnih vrijednosti arterijskoga tlaka u usporedbi s monoterapijom. Navedeno može imati presudnu važnost u bolesnika s visokim rizikom, budući da je u VALUE istraživanju značajnije sniženje tlaka (-3.8 tj. -2.2 mmHg) koje je uočeno u bolesnika liječenih amlodipinom vs. valsartanom bilo popraćeno razlikom u stopi kardiovaskularnih događaja u prvih 6 mjeseci, u korist učinkovitije liječene skupine [335]. Prema tome, kombinacijsko liječenje valja smatrati prvim izborom, osobito kada

Slika 3. Mogućnosti strateškog pristupa početnoga liječenja hipertoničara: monoterapija nasuprot kombiniranoj terapiji.



AT: arterijski tlak; KV: kardiovaskularni

je prisutan visok kardiovaskularni rizik, tj. u pojedinaca u kojih je arterijski tlak značajno iznad granice hipertenzije (npr. više od 20 mmHg sistolički ili 10 mmHg dijastolički) ili su blaži stupnjevi povišenja tlaka povezani s višestrukim čimbenicima rizika, supkliničkim oštećenjem organa, šećernom bolesti, bubrežnom bolesti ili pridruženom kardiovaskularnom bolesti. U svim navedenim stanjima, potrebno je postići značajno sniženje tlaka (zbog visokih početnih vrijednosti ili niskih ciljnih vrijednosti), što je teško postići monoterapijom.

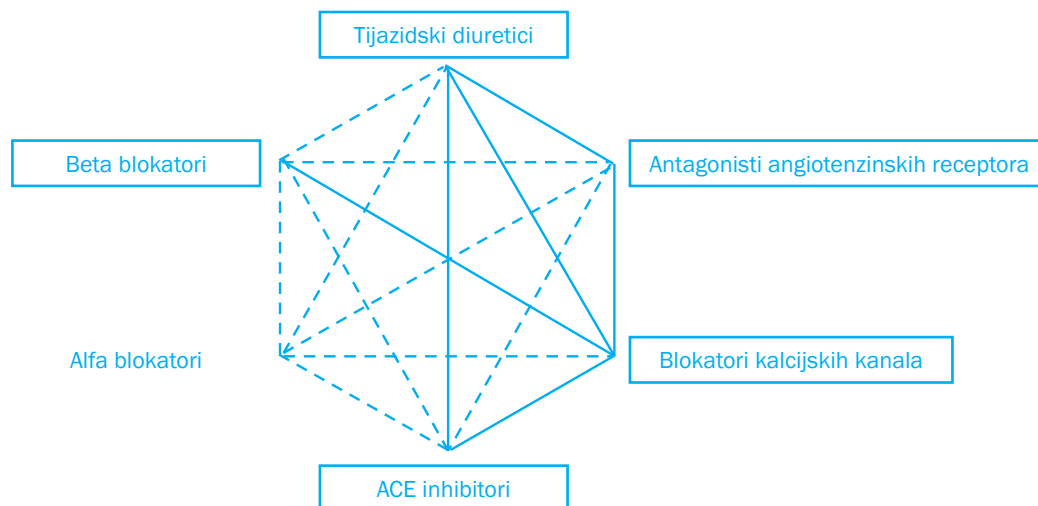
Antihipertenzivni lijekovi različitih skupina mogu se kombinirati ukoliko: 1) imaju različiti i komplementarni mehanizam djelovanja; 2) postoje dokazi da je antihipertenzivni učinak kombinacije veći od zasebnih učinaka komponenta kombinacije; 3) kombinacija može imati povoljan profil podnošljivosti, pa komplementarni mehanizmi djelovanja komponenti smanjuju njihove pojedinačne nuspojave. Dokazano je kako su kombinacije dvaju lijekova koje slijede učinkovite i dobro podnošljive te su bile povoljno korištene u randomiziranim istraživanjima učinkovitosti. U dijagramu slike 4. obilježene su punom debljom crtom.

- Tijazidski diuretik i ACE inhibitor
- Tijazidski diuretik i antagonist angiotenzinskih receptora
- Blokator kalcijevih kanala i ACE inhibitor
- Blokator kalcijevih kanala i antagonist angiotenzinskih receptora

- Blokator kalcijevih kanala i tijazidski diuretik
- Beta blokator i blokator kalcijevih kanala (dihidropiridin)

Kombinacija tijazidskog diuretika i beta blokatora također je dugovječna kombinacija koja je uspješno bila primjenjivana u mnogim placebo i i aktivno kontroliranim istraživanjima, no sada su prisutni dokazi kako ovi lijekovi imaju dismetaboličke učinke koji bi mogli biti još naglašeniji ukoliko se ova dva lijeka primjenjuju zajedno (Odlomci 4.4.5 i 4.5.5). Stoga ovu kombinaciju, iako je još uvijek važeća kao terapijska alternativa, valja izbjegavati u bolesnika s metaboličkim sindromom i u slučaju visokog rizika za nastanak šećerne bolesti. Kombinacija tijazida i diuretika koji štede kalij (amilorid, triamteren ili spironolakon) u širokoj je uporabi kako bi prevenirali gubitak kalija vezan uz primjenu tijazida te tako smanjili incidenciju od iznenadne smrti [591], prevenirali intoleranciju glukoze i smanjili incidenciju novonastele šećerne bolesti povezane s tijazidima induciranom hipokalijemijom [592,593]. U posljednje vrijeme u fokusu interesa su studije kombinacija ACE inhibitora i antagonista angiotenzinskih receptora. Iako lijekovi ove kombinacije mogu međusobno interferirati na različitim razinama, s istim fiziološkim mehanizmom, ipak je pokazano kako njihova kombinacija dovodi do izrazitijeg snižavanja arterijskoga tlaka i izraženiji antiproteinurički učinak nego svaka komponenta ponaosob u dijabetičara i ne dijabetičara [446,594]. Pokazano je kako ovakva kombinacija

Slika 4. Moguće kombinacije između nekih skupina antihipertenzivnih lijekova.



Kombinacije kojima valja dati prednost u općoj hipertenzivnoj populaciji obilježene su punim crtama. Okviri označavaju skupine antihipertenziva koje su intervencijskim istraživanjima dokazano korisne.

poboljšava preživljenje u srčanome zatajenju [595]. Ostaje nejasno može li se prednost ove kombinacije povećati jednostavno povećanjem doze bilo koje komponente u monoterapiji [449,596]. Više će dokaza biti dostupno objavljivanjem rezultata ONTARGET studije koja će analizirati dobrobiti kombinacije antagonista angiotenzinskih receptora i ACE inhibitora [339]. Moguće su i druge kombinacije, no one su manje česte i ograničenih su dokaza. Neke od tih kombinacija naznačene su točkastom crtom na slici 4.

Naposlijetku danas su široko dostupne kombinacije između dva lijeka u jednoj tableti (fiksna kombinacija), često niske dozaže, (no ponekad obje na nižoj i višoj dozi), osobito ACE inhibitora s tijazidskim diuretikom ili ACE inhibitora s tiazidskim diuretikom sa ili bez blokatora kalcijevih kanala, ili beta-blokatora s diuretikom, tijazidom s kalijem poštenim diuretikom. Iako fiksne doze ograničavaju strategiju liječenja povišenjem ili sniženjem doze, fiksne kombinacije smanjuju broj tableta koje bolesnik uzima te tako direktno poboljšavaju suradljivost [584,597]. Kombinacije fiksnih doza mogu zamijeniti dosadašnje kombinacije koje su do sada uspješno kontrolirale arterijski tlak, ali kada su korištene u niskim dozama, mogu se također koristiti kao prva linija terapije. Također treba napomenuti kako će u nekih bolesnika biti potrebna tri ili četiri lijeka, a ne jedan, naročito u bolesnika s bubrežnom bolesti i drugih složenih tipova hipertenzije. Detaljnije informacije o ovakvom pristupu liječenju bit će dostupne po svršetku ACCOMPLISH studije [598] koja uspoređuje učinak liječenja započetog s fiksnom kombinacijom ACE inhibitora s blokatorom kalcijevih kanala ili diuretikom na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet

7. TERAPIJSKI PRISTUP U POSEBNIM STANJIMA

7.1. Starije osobe (SAŽETAK 13)

Stariji bolesnici imaju korist od antihipertenzivne terapije zbog smanjivanja kardiovaskularnoga morbiditeta i mortaliteta bez obzira imaju li sistoličku/dijastoličku hipertenziju ili se radi o izoliranoj sistoličkoj hipertenziji [294,471]. To je pokazano u velikom broju randomiziranih studija koje su uključivale bolesnike 60, 70 ili više godina starosti. Metaanaliza ovih studija pokazale su kako dolazi do redukcije fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja, kao što je moždani udar, a također i u liječenih bolesnika u dobi od 80 i više godina starosti, no sveukupni mortalitet nije bio reducirano [599]. Dobrobitni učinak na morbiditet i mortalitet u jako starih bolesnika nedavno je potvrdila HYVET pilot studija [600].

Randomizirane kontrolirane studije pokazale su korist antihipertenzivne terapije u odnosu na placebo ili na neliječenje kod starijih osoba sa sistoličko-dijastoličkom hipertenzijom, bilo da je kao prva linija terapije korišten diuretik bilo beta-blokator [281,282,287,288]. Nedavne metaanalize upućuju da kod starijih beta-blokatori mogu imati preventivni učinak od kardiovaskularnih događaja u odnosu na diuretike, ali kod mnogih ovih bolesnika korišteni su diuretik i beta-blokator zajedno [601]. U studijama s izoliranom sistoličkom hipertenzijom, prva linija lijekova obuhvaćala je diuretik [280] ili dihidropiridinski blokator kalcijevih kanala [284]. Sa ovom posljednjom skupinom lijekova započeto je liječenje i u dvije kineske studije, jednoj sa sistoličko-dijastoličkom hipertenzijom [285] i drugoj s izoliranom sistoličkom hipertenzijom [286]. U svim ovim studijama aktivna terapija je bila nadmoćnija u odnosu na

SAŽETAK 13. Liječenje antihipertenzivima u starijih

- Randomizirane studije u bolesnika sa sistoličko/dijastoličkom hipertenzijom ili izoliranom sistoličkom hipertenzijom starosti ≥ 60 godina, pokazale su osjetnu redukciju u kardiovaskularnom morbiditetu i mortalitetu koja može biti postignuta antihipertenzivnim liječenjem.
- Liječenje se može započeti tijazidskim diureticima, blokatorima kalcijjskih kanala, antagonistima angiotenzinskih receptora, ACE inhibitorima i beta-blokatorima u skladu s općim smjernicama. Studije koje se odnose isključivo na liječenje izolirane sistoličke hipertenzije su pokazale korisnost tijazida i blokatora kalcijjskih receptora, ali su subanalize drugih studija također pokazale učinkovitost antagonista angiotenzinskih receptora.
- Inicijalne doze te povremene titracije trebaju biti postepene zbog veće mogućnosti neželjenih učinaka, osobito u jako starih ispitanika
- Ciljna vrijednost arterijskoga tlaka jednaka je kao u mladih, dakle $\leq 140/90$ mmHg, ukoliko niže vrijednosti osoba tolerira. Mnogi stariji bolesnici trebaju dva ili više lijekova za snižavanje arterijskoga tlaka do vrijednosti < 140 mmHg sistole što je teško postići.
- Liječenje treba planirati prema čimbenicima rizika, oštećenjima ciljnih organa i pridruženim kardiovaskularnim i nekardiovaskularnim stanjima koja su česta u starijih. Zbog povećanog rizika posturalne hipotenzije, arterijski tlak mora se mjeriti u stojećem položaju.
- U bolesnika dobi 80 i više godina dokazi o korisnosti antihipertenzivne terapije nisu u potpunosti dostupni. No ipak, nema razloga za prekid uspješne i dobro tolerirane terapije kada bolesnik navrší dob od 80 godina starosti.

placebo ili neliječenje. Druge skupine lijekova korištene su samo u studijama u kojima su "noviji" lijekovi uspoređivani sa starijima. STOP-2 studija [314] pokazala je sličnu incidenciju kardiovaskularnih događaja kod starijih hipertoničara randomiziranih u skupinu liječenih s blokatorima kalcijjskih kanala, ACE –inhibitorima ili konvencionalnom terapijom s diuretikom ili beta-blokatorom, a studija ALL-HAT [322] je pokazala da diuretik, blokator kalcijjskih kanala i ACE inhibitor utječu u jednakom opsegu na kardiovaskularne događaje, također i u podskupini bolesnika starijih od 65 godina. LIFE studija [332] je pokazala kako je kod 55-80 godina starih hipertoničara s dokazanom hipertrofijom lijeve klijetke, antagonist angiotenzinskih receptora losartan bio učinkovitiji u smanjivanju kardiovaskularnih događaja, osobito moždanog udara, u odnosu na beta-blokator atenolol, što je također vrijedilo i za bolesnike s izoliranom sistoličkom hipertenzijom [602]. SCOPE

[307] je pokazala smanjenje nesmrtonosnih moždanih udara kod hipertoničara u dobi od 70 godina ili više liječenih prema antihipertenzivnom protokolu koji je uključivao antagonist angiotenzinskih receptora candesartan, u usporedbi s osobama koje su dobivale antihipertenzivnu terapiju bez candesartana. Analiza podskupine SCOPE bolesnika s izoliranom sistoličkom hipertenzijom pokazala je za 42% smanjenje moždanih udara kod bolesnika liječenih candesartanom [603]. Stoga, čini se da su kod starijih hipertoničara pokazane dobrobiti za najmanje jednog predstavnika iz nekoliko skupina lijekova tj. diuretike, beta-blokatore, blokatore kalcijjskih kanala, ACE inhibitore i antagoniste angiotenzinskih receptora. Stoga su nedostadni razlozi za korištenje dobne strategije kod odabira antihipertenzivnih lijekova [344].

Započimanje antihipertenzivne terapije kod starijih bolesnika treba slijediti općenite smjernice. Prije i za vrijeme terapije arterijski tlak treba mjeriti i u sjedećem i u stojećem položaju, zbog toga što njihov i inače veći rizik ortostatske hipotenzije može biti pojačan antihipertenzivnom terapijom [604]. U odnosu na mlađe, stariji bolesnici češće imaju druge čimbenike rizika, oštećenja ciljnih organa i pridružena kardiovaskularna i nekardiovaskularna stanja. To znači da izbor prvog lijeka često treba biti precizno prilagođen individualnim karakteristikama. Nadalje, mnogi će bolesnici trebati dva ili više lijekova za kontrolu arterijskoga tlaka, obzirom da je kod starijih često teško sniziti sistolički tlak ispod 140 mmHg [492, 605].

Nije jasno koji je optimalni dijastolički tlak koji treba postići liječenjem. U "post-hoc" analizi SHEP istraživači određivali su ulogu postignutoga dijastoličkog arterijskog tlaka kod osoba s izoliranom sistoličkom hipertenzijom [606]. Zaključili su kako je postignut dijastolički tlak manji od 70 mmHg, i osobito manji od 60 mmHg, povezan s visokim rizikom i s lošijim ishodom. Oni pretpostavljaju kako je to vjerojatno zbog "preretiranosti". Ipak, u Syst-Eur studiji nije bilo dokaza o štetnosti dijastoličkoga tlaka od 55 mmHg (za niže vrijednosti nije bilo dovoljno podataka), izuzev kod poznate anamneze koronarne bolesti [607]. Nadalje, u istoj je studiji niski dijastolički arterijski tlak bio povezan s višom nekardiovaskularnom smrtnosti također i u placebo skupini upućujući kako veći rizik kod tih bolesnika nije zbog "preretiranosti". O višoj kardiovaskularnoj i nekardiovaskularnoj smrtnosti za vrijednosti dijastoličkoga i sistoličkoga arterijskoga tlaka ispod prosječno 60 i 120 mmHg izvješćuje i metaanaliza od nekoliko tisuća bolesnika [487]. To ukazuje na recipročnu uzrokovanost, tj. početno visok rizik može biti odgovoran za veće smanjenje arterijskoga tlaka tijekom liječenja i obratno. Daljnja istraživanja su potrebna kako bi se odredilo koliko možemo sigurno snižavati arterijski tlak kod starijih bolesnika, i osobito, koje su prihvatljive granice za dijastolički arterijski tlak u odnosu na postizanje optimalne kontrole izolirane sistoličke hipertenzije za vrijeme terapije.

7.2. Šećerna bolest (SAŽECI 14 i 15)

Šećernu bolest čine dva različita oblika, "tip 1", koji se obično pojavljuje kod mladih bolesnika i karakteriziran je destrukcijom beta-stanica i apsolutnim nedostatkom inzulina, te "tip 2", koji je uobičajeniji u srednjoj i starijoj životnoj dobi i karakteriziran je smanjenjem sposobnosti inzulina da pomogne transport glukoze kroz membranu stanica skeletnih mišića, iako može biti prisutan i defekt u sekreciji inzulina [168]. Za sada je češći oblik tip2 šećerne bolesti, koji se pojavljuje 10-20 puta češće nego inzulin ovisni tip 1 bolesti, i ima prevalenciju hipertenzije veću od 70-80% [453].

Poznato je kako istovremena prisutnost arterijske hipertenzije i bilo kojeg tipa šećerne bolesti znatno povećava rizik razvoja bubrežnog ili oštećenja drugih organa, vodeći mnogo većoj incidenciji moždanog udara, koronarne bolesti, kongestivnog zatajavanja srca, periferne arterijske bolesti i kardiovaskularnog mortaliteta [454]. Kao što je opisano u odlomku 3.6.3, prisutnost mikroalbuminurije je rani pokazatelj bubrežne bolesti [245] indikator povećanoga kardiovaskularnog rizika [178,186,248]. Podaci

SAŽETAK 14. Antihipertenzivna terapija kod dijabetičara

- Kad je moguće, pojačati nefarmakološke mjere kod svih dijabetičara, a osobito usmjeriti pažnju na smanjenje tjelesne mase i unos kuhinjske soli kod šećerne bolesti tip 2
- Ciljni arterijski tlak trebao bi biti <130/80 mmHg, a s antihipertenzivnom terapijom može se započeti već kod visoko normalnih vrijednosti
- Za snižavanje tlaka mogu se koristiti svi djelotvorni i dobro podnošljivi lijekovi. Često je potrebna kombinacija dvaju ili više lijekova
- Raspoloživi dokazi upućuju da sniženje tlaka također ima protektivan efekt na pojavu i progresiju bubrežne bolesti. Dodatna zaštita može se osigurati upotrebom blokatora renin-angiotenzinskog sustava (bilo antagonistom angiotenzinskih receptora bilo ACE inhibitorom)
- Blokator renin-angiotenzinskog sustava trebao bi biti sastavna komponenta kombinirane terapije i imati prednost u slučaju nedostatne monoterapije
- Mikroalbuminurija bi trebala potaknuti korištenje antihipertenzivne terapije čak i kad je arterijski tlak visoko normalan. Blokatori renin-angiotenzinskog sustava imaju izražen antiproteinurički učinak te treba poticati njihovu primjenu
- Terapijska strategija trebala bi uključiti djelovanje protiv svih kardiovaskularnih faktora rizika, te uključiti statine
- Zbog povećane mogućnosti ortostatske hipotenzije, tlak bi trebalo mjeriti i stojeći.

o kardiovaskularnoj zaštiti antihipertenzivnom terapijom su malobrojni kod tipa 1 šećerne bolesti, ali ipak postoje dokazi kako konvencionalna i terapija ACE inhibitorom odgađaju napredovanje bubrežne bolesti [434, 608]. Raspoložive činjenice o kojima se raspravlja u odlomku 4.4. bez sumnje upućuju kako sniženje arterijskoga tlaka kod tipa 2 šećerne bolesti ima značajan protektivan kardiovaskularni učinak neovisno o korištenju lijekova [296, 609]. Placebo kontrolirane studije s pozitivnim rezultatom koristile su diuretik (često u kombinaciji sa beta-blokatorom), blokator kalcijevih kanala, te ACE inhibitor. To dovodi do zaključka kako čak i kod šećerne bolesti kardiovaskularna dobrobit uvelike proizlazi iz samog snižavanja arterijskoga tlaka. Nedavna metaanaliza upućuje kako niže ciljne vrijednosti arterijskoga tlaka imaju veću kardiovaskularnu korist kod tipa 2 šećerne bolesti nego kod nedijabetičara [296]. Preporuke za započinjanje liječenja dok je arterijski tlak još visoko normalan i održavanje vrijednosti ispod 130/80 mmHg potkrijepljene su podacima raspravljenim u odlomcima 5.1 i 5.2. Pomažu li ove niže vrijednosti arterijskoga tlaka usporavanju progresije dijabetičke nefropatije još uvijek nije u potpunosti utvrđeno (vidi odlomak 4.5.4).

Nekoliko kontroliranih randomiziranih studija istraživalo je ima li kod tipa 2 šećerne bolesti neki od antihipertenzivnih

SAŽETAK 15. Antihipertenzivna terapija kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom

- Bubrežno oštećenje i zatajenje povezani su s vrlo visokim rizikom kardiovaskularnih događaja
- Zaštita od progresije bubrežnog oštećenja ima dva osnovna zadatka: a) strogo kontrolirati arterijski tlak (<130/80 mmHg te čak i niži ako je proteinurija >1g/danu); b) smanjiti proteinuriju na vrijednosti što bliže normalnima.
- Za postizanje ciljnoga arterijskoga tlaka, često je potrebna kombinirana terapija s nekoliko antihipertenzivnih lijekova (uključujući i diuretike Henleove petlje)
- Za smanjenje proteinurije koristiti blokator angiotenzinskih receptora, ACE inhibitor ili njihovu kombinaciju.
- Postoje kontroverzni podaci o tome ima li blokada renin-angiotenzinskog sustava koristan učinak u prevenciji ili sprečavanju nefroskleroze kod hipertoničara bez dijabetesa i proteinurije, izuzev kod Afro-Amerikanaca. Ipak, čini se kako je upotreba jednog od ovih lijekova dobrodošla u kombiniranoj terapiji.
- Kod osoba s bubrežnim oštećenjem često treba razmisliti o integriranom terapijskom djelovanju (antihipertenziv, statin i antiagregacijska terapija), zbog toga što je u tim prilikama kardiovaskularni rizik izuzetno visok

lijekova specifične renoprotektivne osobine koje mogu pojačati zaštitu zajedno sa samim sniženjem arterijskoga tlaka. Kao što je raspravljeno u odlomku 4.5.4 postoje dokazi o nadmoćnosti antagonista angiotenzinskih receptora i ACE inhibitora, što je osobito izraženo kod prevencije i smanjivanja mikroalbuminurije i proteinurije.

Zaključno, kod bolesnika sa tipom 2 šećerne bolesti može se savjetovati snižavanje arterijskoga tlaka kad god je moguće na <130/80 mmHg. Trebaju biti uključene intenzivne mjere promjena životnih navika, s osobitim naglaskom na djelovanju (smanjenje kalorija te povećana fizička aktivnost) koje pomaže snižavanju tjelesne težine, zbog toga što su prekomjerna tjelesna težina i pretilost uobičajeni kod tipa 2 šećerne bolesti, a smanjenje tjelesne težine povezano je sa određenim padom arterijskoga tlaka te poboljšanjem tolerancije glukoze [168]. O antihipertenzivnoj terapiji treba razmisliti kad je arterijski tlak visoko normalan te u prisutnosti mikroalbuminurije [319, 473-475].

Svi antihipertenzivni lijekovi mogu doći u obzir, no pri tom treba imati na umu kako je kod dijabetičara prilično teško postići učinkovitu kontrolu arterijskoga tlaka, te kako je često potrebna kombinacija dvaju ili više lijekova. Kao prvu liniju terapije ne treba preferirati beta-blokatore i tijazidske diuretike zbog toga što mogu pogoršati inzulinsku rezistenciju te dovesti do povećanja doze i broja antidijabetičkih lijekova [316, 331]. Raspoloživi dokazi upućuju kako u prisutnosti mikroalbuminurije ili dijabetičke nefropatije liječenje mora započeti sa ili uključivanjem lijekova koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav. Zbog nedavnih dokaza da kod tipa 2 šećerne bolesti ACE inhibicija prevenira pojavu mikroalbuminurije [432], ACE inhibitor se može preporučiti kao primarna preventivna mjera protiv nefropatije. Također treba uzeti u obzir i lijekove za snižavanje lipida zbog rezultata iz CARDS studije, koja pokazuje dobit kod dijabetičara kod kojih su lipidi strogo kontrolirani [610].

7.3. Cerebrovaskularne bolesti (SAŽETAK 16)

7.3.1. Moždani udar i tranzitorna ishemijska ataka

ESH-ESC smjernice iz 2003. godine već su iznijele dokaze o koristima antihipertenzivne terapije kod bolesnika s anamnezom moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake. To se temeljilo na rezultatima dvije dvostruko slijepe placebo-kontrolirane randomizirane studije (PATS s korištenjem diuretika indapamida [289] i PROGRESS s ACE inhibitorom perindoprilom često zajedno sa indapamidom [283]), koje su pokazale 30%-tno smanjenje u ponovnoj pojavi moždanog udara kod aktivno liječenih bolesnika. Te dvije studije izvijestile su o dobiti i kod bolesnika koji su bili hipertenzivni i kod onih koji su u startu bili normotenzivni. Sličan koristan učinak ACE inhibitora u odnosu na placebo primijećen je u podskupini bolesnika sa anamnezom moždanog udara koji su bili uključeni u HOPE studiju [611]. Stoga snižavanje arterijskoga tlaka predstavlja učinkovitu sekundarnu preventivnu mjeru

SAŽETAK 16. Antihipertenzivna terapija kod bolesnika s cerebrovaskularnom bolesti

- Kod bolesnika s anamnezom moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake, antihipertenzivna terapija značajno smanjuje incidenciju ponovne pojave moždanog udara i također smanjuje pridružen visoki rizik od srčanih događaja.
- Antihipertenzivna terapija je korisna kod hipertoničara kao i kod osoba s visoko normalnim tlakom. Ciljni tlak trebao bi biti <130/80 mmHg.
- Zbog toga što činjenice iz studija upućuju kako dobiti značajno ovisi o samom sniženju tlaka, mogu se koristiti svi raspoloživi lijekovi i njihove kombinacije. Najviše je studijskih podataka o ACE inhibitorima i antagonistima angiotenzinskih receptora, u kombinaciji ili uz korištenje diuretika i konvencionalne terapije, ali potrebno je još podataka prije nego što se utvrde specifične cerebrovaskularne protektivne mogućnosti.
- Za sada nema dokaza o dobiti sniženja arterijskoga tlaka u akutnom moždanom udaru, ali u tijeku su daljnja istraživanja. Dok se ne dobiju nova saznanja potrebno je početi s antihipertenzivnom terapijom u klinički stabilnom stanju nakon moždanog udara, obično nakon nekoliko dana od samog događaja. Potrebna su daljnja istraživanja u ovom području, jer je kognitivna disfunkcija prisutna u 15%, a demencija u 5% osoba starijih od 65 godina.
- U studijskim opažanjima, kognitivni pad i incidencija demencije pozitivno su povezani s vrijednostima tlaka. Postoje neki dokazi kako bi se oboje moglo odgoditi primjenom antihipertenzivne terapije.

kod bolesnika s cerebrovaskularnom bolesti, čak i kada je početni arterijski tlak ispod 140/90 mmHg, kao što je raspravljeno u odlomku 5.1.

Otkada su 2003. godine objavljene smjernice, nagomilale su se daljnje činjenice za razjašnjenje uloge antihipertenzivne terapije kod bolesnika s cerebrovaskularnom bolesti. Naknadna analiza PROGRESS studije pokazala je kako se ta dobit odnosi i na ishemijski i na hemoragijski moždani udar [283], te kako je njezina veličina proporcionalna sniženju arterijskoga tlaka [480]. U toj je studiji kombinirano liječenje perindoprilom i indapamidom snizilo sistolički arterijski tlak za 12,3 mmHg, a incidenciju moždanoga udara za 43% (36% ishemijskog i 76% hemoragijskog), dok je sam perindopril doveo do samo malog sniženja sistoličkoga arterijskoga tlaka i neznčajne (5%) protekcije od moždanog udara. Nije precizirana granica do koje bi trebalo sniziti arterijski tlak ne bi li se postigla maksimalna korist u preživljavanju od moždanog udara i tranzitorne ishemijske atake, iako *post-hoc* analiza PROGRESS studije upućuje kako bi cilj za sistolički tlak trebao biti ispod 130 mmHg [480].

Također sve je više podataka o korištenju antagonista angiotenzinskih receptora. Analiza podskupine iz SCOPE studije pokazala je značajno smanjenje moždanog udara i velikih kardiovaskularnih događaja kod bolesnika s anamnezom moždanih udara koji su bili randomizirani na candesartan nasuprot onima na kontrolnoj terapiji s placebo [612]. Kao što je sažeto u odlomku 4.4.4, u MOSES studiji [333] je kod hipertoničara sa ranijim cerebrovaskularnim događajem bila za 33% manja incidencija kardiovaskularnih događaja kada je korišten antagonist angiotenzinskih receptora eprosartan u odnosu na antagonist kalcija nitrendipin, ali smanjenje ponovne pojave moždanog udara (12%) nije doseglo razinu statističke značajnosti.

Ukoliko se definitivno utvrdi uloga sniženja arterijskoga tlaka, učinak različitih antihipertenziva u sekundarnoj prevenciji moždanog udara trebat će dalje istražiti.

Nema dovoljno informacija o potrebnoj razini sniženja arterijskoga tlaka u akutnom moždanom udaru, kao ni o najboljem antihipertenzivu kojim bismo to postigli. Patofiziološka je pretpostavka kako uslijed poremećene autoregulacije u akutnom moždanom udaru (posebno u i oko infarciranog poručja) brzo sniženje tlaka može dovesti do hipoperfuzije i proširenja infarcirane zone [613]. Ipak, u nedavnom istraživanju na 339 hipertoničara, uvođenje candesartana u terapiju od prvog dana moždanog udara dovelo je do značajnog smanjenja jednogodišnjega kumulativnog mortaliteta i kardiovaskularnih incidenata [614]. Obje su ispitivane skupine primale candesartan, no samo ga je jedna primala od prvoga dana te se rezultati mogu tumačiti ili bržim sniženjem arterijskoga tlaka, ili protektivnim učinkom candesartana neovisnim o učinku na tlak. Potrebna su daljnja istraživanja ne bi li se razjasnila uloga regulacije arterijskoga tlaka u akutnom moždanom udaru, a nekoliko ih je u tijeku [615,616]. Za sada, potreban je oprez u snižavanju arterijskoga tlaka u prvim satima nakon moždanog udara, posebno znajući da povišen arterijski tlak u moždanom udaru ima tendenciju postupnog spontanog pada [617]. S druge strane, značajno povišen arterijski tlak može biti vitalno ugrožavajući u ovih ozbiljno kompromitiranih bolesnika te je u slučaju plućnog edema, disekcije aorte i recentnog infarkta miokarda potrebno promptno snižavanje. U svim slučajevima arterijski tlak treba snižavati oprezno i postepeno.

7.3.2. Kognitivna disfunkcija i demencija

Nekoliko je studija pokazalo kako su u hipertoničara češći neki oblici demencije nego u normotoničara [270-272]. Poznato je da visok tlak dovodi do oštećenja malih krvnih žila što uzrokuje lakunarne infarkte i lezije bijele tvari, a oboje je povezano s kognitivnom deterioracijom [270,617-620].

Dok je nepobitno kako sniženje arterijskoga tlaka smanjuje rizik od moždanog udara, manje je jasan utjecaj na suptilne oblike cerebrovaskularnog oštećenja, kao leziju bijele tvari, kognitivne poremećaje i progresiju demencije. U

odjeljku 4.5.3 raspravljani su rezultati studija koje su istraživale učinak antihipertenziva na različite kognitivne funkcije, uz pomoć nedavne metaanalize [406]. Generalno, sniženje arterijskoga tlaka dovodi do neznatnog poboljšanja kognitivnih funkcija i pamćenja, ali bez učinka na kapacitet učenja. Potrebna su daljnja istraživanja, no preliminarni rezultati pokazuju kako je kognitivna disfunkcija prisutna u 15% hipertoničara starijih od 65 godina, s prevalencijom demencije 5%, što raste na 25% u bolesnika starijih od 85 godina [621].

7.4. Koronarna bolest i srčano zatajenje (SAŽETAK 17)

Među bolesnicima s koronarnom bolešću velik je broj hipertoničara [622], a rizik od slijedećeg fatalnog, ili nefatalnog koronarnog incidenta nakon infarkta miokarda značajno je viši ukoliko je arterijski tlak povišen [623,624]. Ispitivanja uloge beta-blokatora, ACE inhibitora i antagonista angiotenzinskih receptora nakon infarkta miokarda pokazala su značajnu redukciju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta [340,341,482,483,625]. U većini slučajeva dizajn studije bio je usmjeren na ispitivanje protektivnog djelovanja na ciljni organ, a manje na snižavanje tlaka, čak do te mjere da promjene u arterijskomu tlaku nisu niti

SAŽETAK 17 Antihipertenzivno liječenje u bolesnika s koronarnom bolešću i srčanim zatajenjem

- U bolesnika nakon infarkta miokarda primjena beta-blokatora, ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora smanjuje incidenciju ponovnog infarkta miokarda i smrti. Ovi povoljni učinci mogu se pripisati specifičnom protektivnom djelovanju ovih lijekova, ali moguće i pridruženom sniženju arterijskoga tlaka.
- Antihipertenzivno liječenje ima povoljan učinak i u hipertoničara s koronarnom bolešću. Učinak je prisutan bez obzira na primijenjenu skupinu antihipertenziva i povezan je sa stupnjem sniženja arterijskoga tlaka. Povoljan učinak je zabilježen i pri sniženju tlaka sa 140/90 mmHg na 130/80 mmHg.
- U bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca česta je hipertenzija u anamnezi dok je povišen arterijski tlak relativno rijedak. Od koristi su tiazidi i diuretici Henleove petlje, kao i beta-blokatori, ACE inhibitori, aldosteronski antagonisti i antagonisti angiotenzinskih receptora kao dodatak diuretskoj terapiji. Blokatore kalcijevih kanala treba izbjegavati ukoliko nisu potrebni za kontrolu arterijskoga tlaka, ili simptoma angine.
- Dijastoličko srčano zatajenje često je u bolesnika s hipertenzijom u anamnezi i ima nepovoljnu prognozu. U ovom trenutku nema dokaza o prednosti jedne vrste antihipertenziva pred drugom.

objavljene. U studijama koje su pokazale promjene u tlaku, gotovo u svima je arterijski tlak bio niži u aktivno tretiranih bolesnika tako da se izravni učinci i učinci posredovani snižavanjem tlaka ne mogu posve odijeliti. Neovisno o sniženju tlaka pokazala se jasna korist od upotrebe beta-blokatora, ACE inhibitora i antagonista angiotenzinskih receptora u bolesnika nakon infarkta miokarda, posebno ako je kompliciran sa sistoličkom disfunkcijom [482,483,625].

Što se tiče bolesnika s kroničnom koronarnom bolešću, rezultati četiri placebo-kontrolirane studije sažeti su u odjeljku 4.2, od kojih tri [302-305] pokazuju bolji kardiovaskularni ishod u slučaju snižavanja arterijskoga tlaka. Na značajnu ulogu snižavanja tlaka u bolesnika s koronarnom bolešću upućuje i *post-hoc* analiza INVEST studije. Ta je analiza pokazala kako se u hipertoničara s poznatom koronarnom bolešću, bez obzira na vrstu antihipertenziva, broj kardiovaskularnih incidenata smanjuje sa sniženjem tlaka i znatno je manji u bolesnika s reguliranim arterijskim tlakom nego u nereguliranih hipertoničara [478].

Među studijama koje su uspoređivale različite antihipertenzive, INVEST studija je pokazala podjednaku učestalost kardiovaskularnih incidenata u bolesnika liječenih verapamilom (+/- trandolapril) i atenololom (+/- hidroklorotiazid) [330]. ALLHAT studija pokazala je sličnu incidenciju koronarnih i kardiovaskularnih incidenata u hipertoničara s koronarnom bolešću liječenih klortalidonom, lizinoprilom, ili amlodipinom [322].

Prema tome, sniženje arterijskoga tlaka donosi korist bolesnicima s koronarnom bolešću, neovisno o korištenom antihipertenzivu. Čak su opovrgnute tvrdnje kako blokatori kalcijevih kanala mogu biti opasni u bolesnika s koronarnom bolešću. Očigledno, arterijski je tlak u koronarnoj bolesti preporučljivo postepeno snižavati i nastojati izbjeći tahikardiju.

Povišen arterijski tlak se rijetko viđa u bolesnika s manifestnim zatajenjem srca zbog smanjenog minutnog volumena. Brojne su studije pokazale bolje preživljenje i manji broj hospitalizacija uz antihipertenzivnu terapiju. Od koristi su tiazidi i diuretici Henleove petlje, kao i beta-blokatori, ACE inhibitori, aldosteronski antagonisti i antagonisti angiotenzinskih receptora uz diuretsku terapiju (vidi odjeljak 4). U bolesnika sa srčanim zatajenjem, ukoliko postoji hipertenzija unatoč navedenim lijekovima, mogu se dodati dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, posebno ukoliko je pridružena angina pectoris. Sve je više dokaza kako se veliki udio bolesnika s kroničnim srčanim zatajenjem, pogotovo starijih i hipertoničara, prezentira znacima distoličke disfunkcije lijeve klijetke (vidi odjeljak 3.6.1). Nedavno istraživanje pokazalo je blago poboljšanje uz primjenu antagonista angiotenzinskih receptora u bolesnika s kroničnim srčanim zatajenjem i sačuvanom sistoličkom funkcijom [626], ali dokazi su još uvijek ograničeni i prednosti antihipertenziva u ovom obliku zatajenja srca još treba potvrditi studijama koje su u tijeku.

7.5. Fibrilacija atrijsa

Hipertenzija je jedan od najvažnijih čimbenika za fibrilaciju atrijsa [627]. Fibrilacija atrijsa povisuje rizik kardiovaskularnoga morbiditeta i mortaliteta dva do pet puta, sa značajnim povišenjem rizika za embolijski cerebrovaskularni incident [628]. Hipertrofija lijeve klijetke i pretklijetke neovisni su čimbenici za novonastalu fibrilaciju atrijsa [215]. Hipertoničari s ovim promjenama trebaju intenzivnu antihipertenzivnu terapiju. Striktna kontrola tlaka neophodna je uz antikoagulantnu terapiju jer su moždani udar i epizode krvarenja češće kod vrijednosti sistoličkoga tlaka ≥ 140 mmHg [629]. U svijetlu rezultata *post-hoc* analize dviju nedavno objavljenih studija [376-378] koje su pokazale manju incidenciju novonastale fibrilacije atrijsa uz antagoniste angiotenzinskih receptora (vidi odjeljak 4.5.1), ovi antihipertenzivi mogli bi imati prednost, iako je potrebna dodatna potvrda ovih rezultata.

U bolesnika s ranijom fibrilacijom atrijsa, dvije su studije pokazale manji broj ataka primjenom antagonista angiotenzinskih receptora uz amiodaron [383,384] (vidi odjeljak 4.5.1). Gore navedene studije su relativno male i potrebna je potvrda u velikim studijama prije nego se spomenuti antihipertenzivi počnu čvrsto preporučivati u sekundarnoj prevenciji fibrilacije atrijsa. Za sada, antagonisti angiotenzinskih receptora preporučuju se u bolesnika s ranijom fibrilacijom atrijsa koji zahtijevaju antihipertenzivnu terapiju. Prema metaanalizama koje uključuju objavljene rezultate o primarnoj i sekundarnoj prevenciji fibrilacije atrijsa, antagonisti angiotenzinskih receptora i ACE inhibitori smanjuju incidenciju ovih ataka u jednakom razmjeru u bolesnika s paroksizmalnom fibrilacijom atrijsa i bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem [630]. Ta činjenica sugerira povoljan učinak blokade renin-angiotenzin sustava, bez obzira na način blokade. U trajnoj fibrilaciji atrijsa, beta-blokatori i nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala (verapamil i diltiazem) ostaju važni razredi lijekova u svrhu kontrole frekvencije lijeve klijetke.

7.6. Nedijabetička bubrežna bolest (SAŽETAK 15)

U razdoblju prije ere liječenja antihipertenzivima zahvaćenost bubrega je bila često u bolesnika s primarnom hipertenzijom. Perera je 1955. godine opisao [631] da je proteinurija prisutna u 42%, a kronično bubrežno zatajivanje u 18%, od ukupno 500 bolesnika koje je pratio do smrti. U toj seriji bolesnika po nastupu zahvaćenosti bubrega, očekivano trajanje života iznosilo je ne više od 5-7 godina. Nakon početka ere liječenja antihipertenzivima bubrežne komplikacije arterijske hipertenzije su smatrane relativno rijetkima. Uvođenjem formule za procjenu glomerularne filtracije ili klirensa kreatinina utvrdilo se kako značajan udio hipertenzivnih bolesnika ima poremećenu bubrežnu funkciju, koja predstavlja značajan čimbenik rizika za srčanožilne bolesti [252].

Kao što je sumirano u Odjeljku 4.5.4 postoji dovoljno saznanja za preporuku ciljnih vrijednosti arterijskog tlaka do najviše 120/80mmHg u toj skupini bolesnika, poglavito ukoliko je prisutna proteinurija. U nekoliko studija blokada renin-angiotenzinskog sustava pokazala se djelotvornom u odgađanju terminalnog stupnja bubrežnog zatajivanja, porasta vrijednosti kreatinina u serumu i smanjenju proteinurije i mikroalbuminurije [318,430,442]. Iako se to nije potvrdilo u nekim studijama, primjerice u ALLHAT studiji [428], dostizanje vrlo niskih ciljnih vrijednosti arterijskoga tlaka obično zahtjeva primjenu kombiniranog antihipertenzivnog liječenja. Stoga je opravdano predložiti da bilo koja kombinacija antihipertenziva uključi ili ACE inhibitor ili antagonist receptora angiotenzina, a samo u nekim slučajevima, ukoliko se koristi jedan antihipertenziv onda se preporuča da to bude blokator renin-angiotenzinskog sustava. Ukoliko se dostigne ciljna vrijednost arterijskoga tlaka, ali i dalje postoji prisutna proteinurija >1,0 g/dan (ili >1g/g kreatinina) potrebno je dodatno intenzivirati liječenje [632]. U tu svrhu obećavajući su dosadašnji rezultati kombinirane primjene ACE inhibitora i antagonista receptora angiotenzina [446,450] ili primjena visokih doza antagonista receptora angiotenzina uz oprez radi porasta vrijednosti kreatinina i kalija. No, u ovom području potrebna su dodatna istraživanja.

7.7. Arterijska hipertenzija u žena (SAŽETAK 18)

Uobičajeno je da žene u dobnoj skupini od 30 do 44 godine imaju niže vrijednosti sistoličkoga arterijskog tlaka od muškaraca [633]. No, povećanjem životne dobi vrijednosti sistoličkoga arterijskog tlaka rastu više u žena nego u osoba muškog spola [634], pa u dobi od 60 i više godina žene imaju više vrijednosti arterijskoga tlaka i češću učestalost arterijske hipertenzije. Kontinuirana povezanost između vrijednosti arterijskoga tlaka i srčanožilnih bolesti je jednaka u osoba oba spola, osim činjenice što žene prije starije životne dobi imaju manju apsolutnu učestalost koronarne bolesti srca [635].

U metaanalizi je primjećeno da liječenje antihipertenzivima u odnosu na placebo ima jednaku dobrobit koja ne ovisi o spolu bolesnika [295]. Iako do sada nije učinjena metaanaliza koja bi usporedila učinke aktivnog liječenja prema spolu, većina istraživanja je dokazala jednako smanjenje rizika primjenom različitih lijekova u osoba istog spola. Izuzeci su bili ANBP 2 istraživanje koje je ukazalo na činjenicu kako u osoba muškog spola veću dobrobit ima liječenje temeljeno na enalaprilu u odnosu na hidroklorotijazid [327], i VALUE istraživanje koje je utvrdilo kako je amlodipin djelotvorniji od valsartana u smanjenju vrijednosti arterijskoga tlaka u smanjenju učestalosti kardioloških komplikacija u žena, ali ne i u muškaraca [636].

Najvažnija preporuka za liječenje antihipertenzivima u žena je izbjegavanje mogućeg teratogenog učinka lijeka u fertilnoj dobi. U toj dobi u žena treba izbjegavati primjenu

SAŽETAK 18

Arterijska hipertenzija u žena

1. Liječenje arterijske hipertenzije u žena

Odgovor na antihipertenzivnu terapiju i željeni učinci na vrijednosti arterijskoga tlaka čine se identičnim u osoba oba spola. Treba izbjegavati primjenu ACE inhibitora i antagonista receptora angiotenzina u trudnica i žena koje planiraju trudnoću zbog mogućeg teratogenog učinka tijekom trudnoće.

2. Oralni kontraceptivi

Čak i oralni kontraceptivi s niskom dozom estrogena imaju povećani rizik arterijske hipertenzije, moždanog udara i akutnog infarkta miokarda. Lijekovi izbora u žena s arterijskom hipertenzijom su oralni kontraceptivi koji sadrže isključivo progesteron, a učinak te skupine lijekova na srčanožilne ishode nije dovoljno istražen.

3. Hormonska nadomjesna terapija

Postoje saznanja kako su jedine dobrobiti ove skupine lijekova smanjena učestalost prijeloma kostiju i karcinoma debelog crijeva, ali uz povećanu učestalost koronarnih događaja, moždanog udara, tromboembolizma, karcinoma dojke, bolesti žučnjaka i demencije. Ova skupina lijekova se ne preporuča za kardioprotekciju žena u postmenopauzi.

4. Hipertenzija u trudnoći

- Hipertenzivni poremaćaji u trudnoći, poglavito preeklampsija, mogu imati neželjene učinke na novorođenče i majku.
- Nefarmakološko liječenje (uključuje nadzor i ograničenje aktivnosti) treba se razmotriti u trudnica s vrijednostima sistoličkoga tlaka 140-149 mmHg ili dijastoličkoga tlaka 90-95mmHg. U prisustvu gestacijske hipertenzije (sa ili bez proteinurije) liječenje je indicirano kod vrijednosti arterijskoga tlaka koje su $\geq 140/90$ mmHg. Vrijednosti sistoličkoga tlaka ≥ 170 ili dijastoličkoga tlaka ≥ 110 mmHg trebaju se shvatiti kao hitno stanje koje zahtijeva bolničko liječenje.
- U slučajevima kada hipertenzija nije teškog stupnja, lijekovi izbora su peroralni metildopa, labetalol, blokatori kalcijevih kanala i (rjeđe) beta-blokatori.
- U slučajevima preeklampsije s edemom pluća lijek izbora je nitroglicerol. Liječenje diureticima se ne preporuča jer je smanjen volumen plazme.
- U hitnim stanjima indicirana je intravenska primjena labetalola, peroralna primjena metildope ili nifedipina. Intravenska primjena hidralazina više nije liječenje izbora zbog većeg broja perinatalnih učinaka. Intravenska infuzija natrijevog-nitroprusida je korisna u hipertenzivnoj krizi, no dugotrajna primjena ovog lijeka treba se izbjegavati.
- Nadoknada kalcija, ribljev ulja i niske doze acetylsalicilne kiseline se ne preporučuju. Profilaktička primjena malih doza acetylsalicilne kiseline može se primijeniti u žena s anamnestičkim podacima o ranom nastupu preeklampsije.

ACE inhibitora i antagonista receptora angiotenzina, odnosno u slučaju trudnoće primjenu ovih skupina lijekova valja odmah obustaviti.

7.7.1. Oralni kontraceptivi

Oralni kontraceptivi mogu uzrokovati blagi (za oko 5%) porast vrijednosti arterijskoga tlaka u većine žena i u bolesnica s arterijskom hipertenzijom [637,638]. Rizik srčanožilnih komplikacija postoji primarno u žena starijih od 35 godina i u onih koji puše cigarete [638]. Arterijska hipertenzija nastala zbog primjene oralnih kontraceptiva je obično blagog stupnja i vrijednosti arterijskoga tlaka se vraćaju na normalne vrijednosti unutar 6 mjeseci od prestanka uzimanja lijekova. Postoje proturječni rezultati o ulozi oralnih kontraceptiva u začetku tzv. akcelerirajuće arterijske hipertenzije [639], dok su neka istraživanja povezala ovu skupinu lijekova s oštećenjem bubrega koje je dokazano biopsijom u bolesnica koji nemaju primarnu bubrežnu bolest [640]. Iako primjena estrogena poboljšava funkciju endotela [641], ovi lijekovi mogu stimulirati jetrenu sintezu angiotenzinogena [642]. Ovisno o koncentraciji estrogena tijekom menstrualnog ciklusa, registrirana je i promjena elastičnosti arterija [643], a postoje i izvješća da je primjena oralnih kontraceptiva povezana s povećanjem albuminurije [644].

Pripravci sa sadržajem do 30 µg estrogena i 1 mg ili manje progesterona se smatraju relativno neškodljivim. Međutim, populacijska istraživanja (*cross-sectional study*) u slučajnom randomiziranom uzroku žena iz Engleske utvrdila su da, usprkos činjenici kako većina kombiniranih pripravaka oralnih kontraceptiva koja se koristi u Engleskoj od 1994. godine sadrži nisku dozu estrogena, postoji blagi no značajan porast vrijednosti arterijskoga tlaka (2,3/1,6 mmHg) u osoba koje su uzimale ovu skupinu lijekova [637]. U velikoj prospektivnoj kohortnoj studiji američkih medicinskih sestara registriran je dvostruko viši prilagođeni relativni rizik za arterijsku hipertenziju u osoba koje su koristile niskodozirane pripravke oralnih kontraceptiva [638].

Nekoliko studija parova (*case-control*) učinjenih u kasnim 60-im godinama prošlog stoljeća utvrdila su povezanost između primjene oralnih kontraceptiva i moždanog udara [645-647], no nedavni rezultati [648] postavili su upitnim ovu povezanost prilikom primjene niskodoziranih pripravaka. Noviji pregledni članak ukazao je na činjenicu da upotreba kombiniranih oralnih kontraceptiva u žena s arterijskom hipertenzijom dovodi do većeg rizika moždanog i srčanog udara u odnosu na skupinu koja nije primjenjivala te lijekove [649]. U osoba koje su koristile oralne kontraceptive utvrđen je češći nastanak trombotskog moždanog udara koji se povezuje s 2-6 x većim relativnim rizikom venskog tromboembolizma [650].

Oralni kontraceptivi koji sadrže samo progesteron predstavljaju opciju za žene s povišenim vrijednostima arterijskoga tlaka nastalim zbog primjene kombiniranih kontraceptiva ili zbog drugog uzroka. Do sada, tijekom razdoblja

praćenja od 2-4 godine, nije utvrđena povezanost između arterijske hipertenzije i oralnih kontraceptiva na bazi progesterona [651], ali ovo pitanje još nije bilo predmetom randomiziranih kliničkih istraživanja budući da je planiranje obitelji stvar osobnog izbora, što predstavlja problem prilikom slučajne raspodjele na intervencijsku i kontrolnu skupinu ispitanika, koji je i etičke prirode.

7.7.2. Hormonska nadomjesna terapija

Osobe ženskoga spola u razvijenim državama zapadne Europe imaju veći porast sistoličkoga arterijskog tlaka nakon menopauze. Koliko je to posljedica utjecaja životne dobi ili menopauze predmet je rasprava, budući da su rezultati studija koje su istraživale ovo pitanje divergentni. I dok su u nekim studijama utvrđene povezanost menopauze s povišenim vrijednostima arterijskoga tlaka [652-655], druga istraživanja nisu utvrdila postojanje značajne razlike u vrijednostima arterijskoga tlaka [656-658]. Zadnje populacijsko istraživanje (*cross-sectional*) bilo je provedeno na 18 326 žena [652], a utvrdilo je da menopauza izaziva blagi porast vrijednosti arterijskoga tlaka (oko 3/3 mmHg) koji je većinom prikriven utjecajem starenja.

Nije uopće upitno da nakon menopauze osobe ženskoga spola imaju povećani rizik za srčanožilnu bolest, te da menopauza ima neželjen učinak na mnoge kardiovaskularne čimbenike rizika. Ova činjenica je dovela do interesa za istraživanjem kardiovaskularnog utjecaja hormonske nadomjesne terapije. Brojne opservacijske studije utvrdile su kako žene koje uzimaju hormonsku nadomjesnu terapiju imaju bolji profil kardiovaskularnih čimbenika rizika [659], smanjenu prevalenciju koronarne bolesti srca [660] i moždanog udara [661,662] u odnosu na one koje nisu uzimale ove lijekove. Osim toga, postoji podatak o blagom povećanju sistoličkoga arterijskog tlaka u žena u postmenopauzi koje su uzimale hormonsku nadomjesnu terapiju u odnosu na kontrolnu skupinu [663]. Umjesto kardiovaskularne dobrobiti, velika intervencijska istraživanja pokazala su povezanost hormonske nadomjesne terapije i povećanog rizika od karcinoma i srčanožilnih bolesti [664,665]. Nedavni *Cochrane* pregledni članak utvrdio je kako su jedina dobrobit od liječenja ovom skupinom lijekova smanjena učestalost prijeloma kosti i karcinoma debelog crijeva, uz značajno povišen rizik od koronarnog događaja, moždanog udara, tromboembolizma, karcinoma dojke, bolesti žučnjaka i u demencije u žena starijih od 65 godine [666]. Zbog toga se sada u svrhu kardioprotekcije žena u menopauzi više ne preporuča primjena hormonskog nadomjesnog liječenja [667].

7.7.3. Arterijska hipertenzija u trudnoći

Hipertenzivna bolest u trudnoći širom svijeta predstavlja vodeći uzrok materinskog, fetalnog i novorođenačkog pobola i pomora. Vrijednosti arterijskoga tlaka normalno padaju u drugom trimestru i dosižu oko 15 mmHg niže vrijednosti nego prije trudnoće. U trećem trimestru

vrijednosti arterijskoga tlaka vraćaju se ili mogu porasti iznad vrijednosti izmjerenih prije trudnoće. Spomenute oscilacije registriju se u prethodno normotenzivnih žena, kao i u hiperoničarki, te u hipertenziji nastaloj u trudnoći.

Definicija arterijske hipertenzije u trudnoći nije jedinstvena [2,688]. I dok je u prošlosti definicija bila temeljena na povišenju vrijednosti arterijskoga tlaka u vrijeme drugog trimestra, sada ima prednost definicija vezana uz apsolutne vrijednosti arterijskoga tlaka (sistolickog ≥ 140 mmHg ili dijastolickog ≥ 90 mmHg) [669]. Dijagnoza hipertenzije u trudnoći treba se temeljiti na najmanje dvije izmjerene povišene vrijednosti arterijskoga tlaka tijekom dvije različite prigode. Vrijednosti 24-satnog arterijskoga tlaka su bolje u odnosu na klasično mjerenje u predikciji proteinurije, rizika preuranjenog poroda, porođajne težine djeteta i ishoda trudnoće [670-672]. Kontinuirano 24-satno mjerenje arterijskoga tlaka korisno je u dijagnostičke i terapijske svrhe, poglavito u visokorizičnih bolesnica s hipertenzijom, ili onih s dijabetičkim ili bubrežnim oštećenjem. Sve do nedavno bila je preporuka utvrđivanja dijastolickoga tlaka prema IV. Korotkoffovoj fazi (prigušenje zvuka tijekom auskultacije) koja je smatrana za najbližu vrijednostima intrarterijskog dijastolickoga tlaka, naspram V. faze (nestanak zvuka) za koju se vjerovalo da prečesto utvrđuje niže vrijednosti [673]. Pored toga IV. fazu je puno teže utvrditi, a ista ima i ograničenu mogućnost reprodukcije [674]. Sada je preporučeno da se dijastolicki tlak u trudnoći mjeri prema Korotkoffovoj V. fazi [675,676], a mjerenje prema IV. fazi je indicirano samo ako je auskultatorni zvuk prisutan, a tlak u urukvici tlakomjera se približava vrijednostima 0 mmHg.

Hipertenzija u trudnoći uključuje:

- *Od ranije prisutna hipertenzija (pre-existing)* – koja je komplikacija u 1-5% trudnoća, a definirana je kao vrijednosti arterijskoga tlaka $\geq 140/90$ mmHg koje ili prethode trudnoći ili se razviju prije 20-og tjedna trudnoće, a obično je prisutna više od 42 dana poslije poroda. Može biti povezana s proteinurijom.
- *Gestacijska hipertenzija* – hipertenzija potaknuta trudnoćom bez proteinurije. Gestacijska hipertenzija povezana sa značajnom proteinurijom (>300 mg/l ili >500 mg/24h ili pozitivan nalaz test trake –*dipstick*– od 2 + ili više) zove se preeklampsija. Ovaj oblik hipertenzije nastaje nakon 20-og tjedna trudnoće i u većini slučajeva nestaje unutar 42 dana od poroda. Gestacijsku hipertenziju karakterizira nedovoljna opskrba organa (krvlju).
- *Postojeća hipertenzija komplicirana razvojem gestacijske hipertenzije s proteinurijom*. Postojeća hipertenzija je povezana s dodatnim pogoršanjem vrijednosti arterijskoga tlaka i proteinurijom ≥ 3 g/dnevno u sakupljenom 24-satnom urinu nakon 20-og tjedna trudnoće. Odgovara prijašnjoj definiciji „kronična hipertenzija komplicirana preeklampsijom“.

- *Antenatalna neklasificirana hipertenzija* – hipertenzija sa ili bez sistemskih manifestacija temeljena na izmjerenim vrijednostima arterijskoga tlaka nakon 20-og tjedna trudnoće, bez podatka o vrijednostima arterijskoga tlaka izmjerenim prije trudnoće. Ponovna evaluacija je nužna oko ili nakon 42 dana poslije porođaja. Ukoliko hipertenzija nestane, stanje se treba klasificirati kao gestacijska hipertenzija sa ili bez proteinurije. Ako je hipertenzija i dalje prisutna stanje se treba klasificirati kao od ranije prisutna hipertenzija (*pre-existing*).

Edemi nastaju u oko 60% trudnoća koje imaju normalni tijek i njihova prisutnost se više ne koristi u dijagnozi preeklampsije.

Hipertenzivni poremećaj u trudnoći, poglavito gestacijska hipertenzija sa ili bez proteinurije, može uzrokovati hematološke, bubrežne ili jetrene poremećaje koja mogu djelovati na ishod ne samo novorođenog djeteta već i majke.

Nefarmakološko liječenje [677] treba razmotriti u trudnica s vrijednostima sistolickoga arterijskog tlaka od 140-149mmHg i/ili dijastolickog od 90-95mmHg izmjerenog u ordinaciji. Ovisno o visini arterijskoga tlaka, trajanju trudnoće i prisustvu čimbenika rizika za majku i dijete, liječenje može uključivati nadzor i ograničenje aktivnosti. Savjetuje se normalna ishrana i bez restrikcije kuhinjske soli. Intervencije s ciljem smanjenja učestalosti gestacijske hipertenzije, naročito preeklampsije, kao što su preparati kalcija (2g/dan) [678], riblje ulje [679] i niska doza acetilsalicilne kiseline [680] nisu dokazale očekivanu dobrobit, poglavito na fetus, pa se ne preručaju. Međutim, male doze acetilsalicilne kiseline mogu se koristiti profilaktički u žena koje imaju u anamnezi podatak o prethodnom ranom (<28 tjedna trudnoće) razvoju preeklampsije. Iako korisna u smanjenju vrijednosti arterijskoga tlaka, redukcija tjelesne mase ne preporuča se pretilim trudnicama zbog moguće povezanosti sa smanjenom porođajnom težinom djeteta i posljedičnim smanjenim razvojem [681].

Vrijednost kontinuirane upotrebe antihipertenziva u trudnica s od ranije postojećom hipertenzijom (*pre-existing*) blagog i umjerenog stupnja i dalje je predmet rasprava. Ova skupina žena ima nizak rizik od razvoja kardiovaskularnih komplikacija za vrijeme kratkog trajanja trudnoće s dobrim ishodom za majku i dijete [682,683]. Iako bi možda imalo povoljne učinke po majku s hipertenzijom, snižavanje arterijskoga tlaka može ugroziti uteroplacentarnu perfuziju i razvoj fetusa [684,685]. I napokon, podaci o farmakološkom liječenju trudnica s hipertenzijom blagog do umjerenog stupnja većinom potječu od kliničkih istraživanja koja su premala da bi utvrdila potencijalno smanjenje učestalosti opstetričkih komplikacija. Čini se razumnim preporučiti liječenje antihipertenzivima ukoliko su vrijednosti sistolickoga tlaka ≥ 150 mmHg ili dijastolickog ≥ 95 mmHg. Niže ciljane vrijednosti (140/90mmHg) potrebno je odrediti u žena s gestacijskom hipertenzijom (sa ili bez proteinurije), postojećom hipertenzijom kompliciranom razvojem

gestacijske hipertenzije, ili razvojem hipertenzije sa supkliničkim oštećenjem organa ili simptomima bilo kada tijekom trudnoće. Vrijednost sistoličkoga tlaka ≥ 170 mmHg ili dijastoličkoga ≥ 110 mmHg treba se shvatiti kao hitno stanje koje zahtjeva hospitalizaciju. U hitnim slučajevima snižavanje vrijednosti arterijskoga tlaka treba postići intravenozno labetalolom ili peroralno metildopom ili nifedipinom. Intravenozna primjena hidralazina se više ne koristi zbog povezanosti s većom učestalosti perinatalnih komplikacija nego primjena drugih lijekova [686]. Intravenozna primjena natrijeva-nitroprusida ostaje lijek izbora u hipertenzivnoj krizi, iako je produžena primjena tog lijeka povezana s povećanim rizikom fetalnog otrovanja cijanidom, jer se nitroprusid metabolizira u tiocijanat [687]. Lijek izbora za preeklampsiju s plućnim edemom je nitroglicerol. U hipertenziji koja nije teškog stupnja, kao i u drugim stanjima koja ne zahtijevaju hitno liječenje lijekovi izbora su metildopa, labetalol i blokatori kalcijevih kanala. Atenolol se tijekom trudnoće može davati oprezno jer postoje izvješća o smanjenju fetalnog rasta koje je povezano s duljinom trajanja liječenja [688]. ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina se ne primjenjuju u trudnoći. Osim ako nije prisutna oligurija, u preeklampsiji nije prikladno primijeniti diuretike, jer je volumen plazme reduciran.

Intravenozna primjena magnezijeva sulfata je dokazane djelotvornosti u prevenciji eklampsije i liječenju ataka grčeva [689]. Indukcija poroda je prikladna u gestacijskoj hipertenziji s proteinurijom i komplikacijama poput poremećaja vida, abnormalnosti kaogulacije ili fetalnog distresa.

Svi primjenjeni antihipertenzivi izlučuju se majčinim mlijekom. No, za većinu antihipertenziva koncentracija u majčinom mlijeku je vrlo niska, a jedine iznimke su propranolol i nifedipin čije su koncentracije jednake kao u majčinoj plazmi.

Žene s gestacijskom hipertenzijom imaju povećani rizik za srčanožilnu bolest u kasnijem životu [690,691]. Ovo je povezano s relativnim hiperandrogenim stanjem. Također, postoji povezanost s promjenama endotelne funkcije, metabolizma ugljikohidrata i lipida koja nastupaju u prethodno zdravih žena s gestacijskom hipertenzijom.

7.8. Metabolički sindrom (SAŽETAK 19)

Metabolički sindrom obuhvaća stanje karakterizirano s različitim kombinacijom poremećaja u metabolizmu glukoze, metabolizmu lipida, vrijednostima arterijskoga tlaka koje je jednostavno i široko (iako ne općenito) prihvaćeno definicijom predloženo od *National Cholesterol Education Program Adult Treatment* [49]. Najčešće značajke metaboličkog sindroma su: 1) visoka učestalost ovisna o dobi (do 30-40%) u populacije srednje i starije životne dobi; 2) kardiovaskularni pobol i pomor značajno veći nego u osoba bez sindroma [69,692-694]; 3) tri do šest puta veći rizik nastanka šećerne bolesti [695,696], kao i veći rizik razvoja novonastale hipertenzije [31-33, 476]; 4) česta povezanost

sa supkliničkim oštećenjem organa poput mikroalbuminurije i smanjenja glomerularne filtracije [697-699], otvrdnućima, tj. krutosti arterija [700], hipertrofijom lijeve klijetke, dijastoličkom disfunkcijom, povećanjem atrija [69,697,698, 701-703], te u nekim studijama zadebljanjem stijenke karotidne arterije [704]. U nekim slučajevima oštećenja su registrirana neovisno o prisustvu ili odsustvu hipertenzije kao komponenti metaboličkog sindroma [69,705]. Prisustvo hipertrofije lijeve klijetke predstavlja veći rizik [69] kao i više vrijednosti arterijskoga tlaka pri kućnom ili kontinuiranom mjerenju [69]. Metabolički sindrom je često povezan s povećanom razinom inflamatornih biljega, poput hsCRP, koji mogu dovesti do aterogenog učinka [706] i uzrokovati daljnji porast kardiovaskularnog rizika [172,707].

Aktualne smjernice preporučaju smanjenje tjelesne mase redukcijom dijetom i tjelovježbom kao prvu i glavnu strategiju u osoba s metaboličkim sindromom [708].

Realan cilj redukcije tjelesne mase je 7-10% tijekom 6-12 mjeseci putem redukcije unosa kalorija (za 500-1000 kalorija/dan), što je bolje nego ekstremna dijetalna ishrana [709]. Nutricionistička terapija uključuje mali unos saturiranih masnoća i ostalih nezasićenih masnoća (npr. *trans-fatty* masnoća), kolesterola i jednostavnih ugljikohidrata uz povećano uzimanje voća, povrća i cjelovitih žitarica i drugog zrnjevlja [710]. Dugoročno održavanje tjelesne mase najbolje se postiže redovitom tjelovježbom (mpr. minimalno 30 minuta umjerene fizičke aktivnosti) [711]. U Diabetic Prevention Program i Finnish Diabetes Prevention Study [712,713] promjene ponašanja smanjile su progresiju u šećernu bolest tip 2 za gotovo 60%, što je učinak bolji od primjene metformina. U dopunskoj analizi Diabetic Prevention Program učestalost metaboličkog sindroma smanjila se tijekom 3,2 godine sa 51% na 43% u skupini gdje su se primjenjivale promjene životnih navika, nasuprot skupine s uobičajenim životnim navikama i gdje je registriran porast sa 55% na 61%. Stoga valja zaključiti kako promjene životnog stila imaju protektivni efekt.

U bolesnika s metaboličkim sindromom dodatna primjena antihipertenziva, antidijabetika ili hipolipemika je potrebna u slučajevima hipertenzije, šećerne bolesti ili displipidemije. Budući da hipertoničari s metaboličkim sindromom imaju visok kardiovaskularni rizik potrebno je savjetovati strogu kontrolu arterijskoga tlaka, tj. sniziti vrijednosti na one ispod visoko-normalnih koje predstavljaju sastavnicu metaboličkog sindroma [69]. No, optimalna vrijednost arterijskoga tlaka u te skupine bolesnika nije bila predmet istraživanja. Kao što je spomenuto u odjeljcima 4.4.5, 5.5 i 6.2.1, ukoliko nije potrebno zbog specifične indikacije, u osoba s metaboličkim sindromom potrebno je izbjegavati beta-blokatore zbog njihova utjecaja na učestalost novonastale šećerne bolesti, kao i zbog utjecaja na tjelesnu masu [715], osjetljivost inzulina i profil lipida [716]. Ovi utjecaju su manje naglašeni ili odsutni ukoliko

SAŽETAK 19 Metabolički sindrom

- Metabolički sindrom je karakteriziran različitim kombinacijama abdominalne pretilosti i poremećaja u metabolizmu glukoze, lipida i arterijskoga tlaka. Ima visoku učestalost u srednjoj i starijoj životnoj dobi.
- Osobe s metaboličkim sindromom imaju također veću učestalost mikroalbuminurije, hipertrofije lijeve klijetke i npr. razvoja krutosti arterija nego pojedinci bez metaboličkog sindroma. Njihov kardiovaskularni rizik je visok i šanse za razvoj šećerne bolesti su značajno povećane.
- U bolesnika s metaboličkim sindromom, u dijagnostički postupnik treba uključiti biljege supkliničkog oštećenja organa. Kontinuirano mjerenje arterijskoga tlaka i mjerenje arterijskog tlaka u kućnim uvjetima također su poželjni.
- U svih osoba s metaboličkim sindromom treba primijeniti intenzivne mjere promjene životnog stila. Kada se započinje liječenje antihipertenzivima treba odabrati lijek koji neće pospješiti nastanak šećerne bolesti. Treba primijeniti blokatore renin-angiotenzin sustava, a u slučaju potrebe dodati blokatore kalcijevih kanala ili nisku dozu tijazidskog diuretika. Poželjno je vrijednosti arterijskog tlaka održavati u normali.
- Nedostatak dokaza iz specifičnih kliničkih istraživanja sprječava čvrstu preporuku da se antihipertenzivi primjenjuju u svih bolesnika s metaboličkim sindromom i visoko-normalnim vrijednostima arterijskoga tlaka. Postoji nekoliko dokaza da blokada renin-angiotenzinskog sustava može odgoditi nastanak nove hipertenzije.
- Statini i lijekovi za liječenje šećerne bolesti trebaju se primjenjivati u prisustvu dislipidemije i dijabetesa. Lijekovi koji pojačavaju osjetljivost inzulina smanjuju učestalost novonastale šećerne bolesti, ali njihove prednosti i nedostatke u prisustvu povišenih vrijednosti glukoze natašte ili intolerancije glukoze kao dijela metaboličkog sindroma treba još utvrditi.

se primjenjuju novi vazodilatirajući beta-blokatori poput karvedilola i nebivolola [572,717]. Dijabetogeni i dislipidogeni učinci karakteriziraju također i tijazidske diuretike, naročito kod primjene visokih doza [455], pa se stoga njihova primjena ne preporuča u bolesnika s metaboličkim sindromom. Preporučene skupine lijekova su blokatori receptora angiotenzina ili ACE inhibitori, budući da su te skupine antihipertenziva povezane s manjom učestalosti šećerne bolesti [455,458,460,718] i također djeluju povoljno na oštećenja organa (vidjeti odjeljak 4.5). Ukoliko se vrijednosti arterijskoga tlaka ne mogu kontrolirati sa jednim

od lijekova iz spomenutih skupina potrebno je dodati dihidropiridinski ili nedihidropiridinski blokator kalcijevih kanala koji su metabolički neutralni i imaju povoljan učinak na oštećenja organa (vidjeti odjeljak 4.5). Niža učestalost šećerne bolesti utvrđena je kada se koristila kombinacija blokatora renin-angiotenzinskog sustava i blokatora kalcijevih antagonista u odnosu na standardnu primjenu diuretika s beta-blokatorom [330,331]. Budući da su osobe s metaboličkim sindromom često pretile i imaju sol osjetljivu hipertenziju, liječenje niskom dozom tijazidskih diuretika predstavlja drugi ili treći korak u liječenju. Tijazidski diuretici u malim dozama, iako još uvijek mogu imati blagi dismetabolički učinak, manje smanjuju vrijednosti kalija u serumu od visokih doza diuretika, što umanjuje poznati neželjeni učinak hipokalijemije na inzulinsku rezistenciju, toleranciju ugljikohidrata i nastanak šećerne bolesti [721]. Održavanje razine kalija u tijelu može spriječiti intoleranciju glukoze indiciranu tijazidima [592,593], što ukazuje kako kombinirana terapija tijazidima i diureticima koji čuvaju kalij može imati povoljniji učinak na metaboličke promjene u odnosu na samostalnu primjenu tijazidskih diuretika.

S obzirom da kod metaboličkog sindroma još nema specifičnih intervensijskih studija nije moguće dati čvrstu preporuku o tome trebaju li mjerama promjena životnog stila biti pridruženi i antihipertenzivi u bolesnika s metaboličkim sindromom bez hipertenzije i bez šećerne bolesti, premda skup različitih čimbenika rizika i česta prisutnost oštećenja organa predstavlja visok kardiovaskularni rizik i u tih bolesnika. Pro i kontra primjeni blokatora renin-angiotenzinskog sustava tim bolesnicima ukoliko imaju visoko-normalne vrijednosti arterijskoga tlaka su sumarno prikazane u odjeljku 5. Može se zaključiti kako su intenzivne mjere promjene životnoga stila temelj liječenja, a treba razmotriti primjenu lijekova, poput blokatora renin-angiotenzinskog sustava, ne bi li se spriječila novonastala hipertenzija i novonastala šećerna bolest, te moguća oštećenja organa koja su češća u ovih visokorizičnih bolesnika. Nisu uvjerljivi dokazi o dobiti primjene anti-dijabetika u bolesnika s metaboličkim sindromom koji nemaju šećernu bolest. U sustavnom pregledu pet prospektivnih kliničkih istraživanja s inhibitorima alfa-glukozidaze u bolesnika s poremećenim vrijednostima glukoze natašte izvješteno je o smanjenoj učestalosti šećerne bolesti tip 2. Nisu postojale značajne razlike za smrtnost, druge tipove pobola, vrijednosti glikoliziranog hemoglobina i arterijskoga tlaka [722]. Skupina lijekova koja pojačava osjetljivost inzulina (tijazolidindioni) dobila je dozvolu za primjenu u šećernoj bolesti tip 2 zbog svoje mogućnosti da stimulira nuklearne receptore (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma -PPR γ), što predstavlja u manjoj mjeri i osobinu nekih antagonista angiotenzinskih receptora [723,724]. Jedan od lijekova iz te skupine (roziglitazon) istraživao je i u bolesnika s poremećenom tolerancijom glukoze u kojih se pokazao djelotvornim u prevenciji novonastale šećerne bolesti [725]. No ovi lijekovi povećavaju tjelesnu masu i indiciraju retenciju

tekućine što remeti ravnotežu između dobrobiti i nedostataka njihove primjene. Primjena pioglitazona u dijabetičara dovela je do značajnog smanjenja velikih kardiovaskularnih događaja [726], a ta skupina lijekova također ima i manji, no značajan, utjecaj na sniženje vrijednosti arterijskoga tlaka [727]. Dugoročna redukcija tjelesne mase i opsega stuka, kao i promjene u drugim metaboličkim čimbenicima za kardiovaskularne bolesti (npr. glukoza u plazmi, vrijednosti HDL-a, vrijednosti triglicerida, inzulinska rezistencija) nedavno su u placebo-kontroliranim istraživanjima utvrđeni i primjenom rimonabanta – blokatora endokanabinoidskih C1-receptora [728-731]. Postoje dokazi kako primjena tog lijeka ne povećava, nego čak može uzrokovati i do određene mjere snižavanje vrijednosti arterijskoga tlaka. Utjecaj rimonabanta na kardiovaskularni rizik je trenutno predmet prospektivnog istraživanja [732].

Zaključno, dijagnostički postupci u hipertoničara s metaboličkim sindromom trebaju biti opsežniji nego inače zbog visoke učestalosti oštećenja više organa i povišene razine biljega upale. Intenzivne mjere promjena životnog stila trebaju se primijeniti zajedno s antihipertenzivima čim vrijednost arterijskoga tlaka bude $\geq 140/90$ mmHg. Lijekovi izbora su blokatori renin-angiotenzinskog sustava kojima se u slučaju potrebe dodaju blokatori kalcijevih kanala ili niske doze tijazidskih diuretika. Primjena blokatora renin-angiotenzinskog sustava ne bi li se spriječilo oštećenje organa ili novonastala šećerna bolest i hipertenzija u bolesnika s visoko-normalnim vrijednostima arterijskoga tlaka, ovog časa se ne može općenito preporučiti. Slično tomu, liječenje antidijabeticima treba se provoditi u bolesnika s metaboličkim sindromom i šećernom bolesti tip 2, ali se još uvijek ne može preporučiti primjena antidijabetika ili lijekova koji povećavaju osjetljivost na inzulin u osoba koje imaju poremećenu toleranciju glukoze. U osoba na terapiji statinima registrirana je niža učestalost incidenata, što sugerira da se treba razmotriti primjena hipolipemika [733]. Farmakološko liječenje osoba s metaboličkim sindromom koje nisu hipertoničari ili dijabetičari predmet je istraživanja i rezultati se s nestrpljenjem očekuju pogotovo kada se zna da je svakodnevnom životu i liječenju ustrajnost pridržavanja promjena životnih navika mala, a ustrajno smanjivanje tjelesne mase rijetko [734].

7.9. **Rezistentna hipertenzija**

Hipertenzija se obično definira rezistentnom ili refraktornom na liječenje kada terapijski pristup koji uključuje mjere promjene životnog stila i primjenu najmanje tri antihipertenzivna lijeka (uključivo i diuretika) u adekvatnoj dozi ne dovede do sniženja vrijednosti sistoličkoga i dijastoličkoga arterijskoga tlaka do ciljnih vrijednosti. Prema ovoj definiciji učestalost rezistentne hipertenzije je visoka – npr. od bolesnika uključenih u ALLHAT studiju 4 ili više lijekova bilo je propisano u 8% bolesnika, a pretpostavka je da je najmanje 15% bolesnika moglo biti klasificirano kao

rezistentni hipertoničari [322]. U ovim slučajevima treba razmotriti pregled specijaliste ili upućivanje u centar za hipertenziju, jer je rezistentna hipertenzija često povezana sa supkliničkim oštećenjem organa i pridruženim kardiovaskularnim rizikom [735].

Uzroci rezistentne hipertenzije su navedeni u tablici 20. Najčešći uzrok rezistentne hipertenzije je loša suradljivost ili pridržavanje preporuka za liječenje ili promjenu životnog stila (naročito prekid konzumacije alkohola). U ovoj situaciji moguće su dvije opcije. Može pomoći prekid cjelokupnog liječenja pod nadzorom liječnika i ponovni početak novog jednostavnijeg liječenja, ili će biti potrebno bolesnika kratko hospitalizirati radi primjene lijekova i nadzora nad vrijednostima arterijskoga tlaka. Drugi, ne baš rijedak uzrok rezistentne hipertenzije je opstruktivni kratkotrajni prekid noćnog disanja (sleep apnea sy.) [736-739], najčešće zbog dugotrajnog učinka noćne hipoksije i stimulacije kemoreceptora, kao i deprivacije spavanja. Nužno je isključiti sekundarne uzroke hipertenzije (vidjeti odjeljak 9). Primjerice, okultna stenoza bubrežne arterije može uzrokovati refraktorne vrijednosti arterijskoga tlaka usprkos primjene lijekova, a mogućnost snižavanja vrijednosti arterijskoga tlaka veće su u osoba mlađe životne dobi. Revaskularizacijska procedura (najčešće angioplastika balonom i stentiranjem) može dodatno smanjiti opterećenje lijekovima. Zbog proširenog kardiovaskularnog oštećenja mogu nastupiti teškoće u snižavanju vrijednosti arterijskoga tlaka do ciljnih vrijednosti.

Retenciju tekućine može uzrokovati progresivna renalna insuficijencija, prekomjeren unos kuhinjske soli, hiperaldosteronizam, te najčešće, nedostatna diuretska terapija. također, ne smije se zaboraviti na neke od uzroka lažne rezistencije kao što je i hipertenzija bijelog ogrtača, te nemogućnost postavljanja široke orukvice zbog prekomjerne obujma ruke (što vodi precjenjivanju vrijednosti arterijskoga tlaka). U starijih bolesnika mora se također isključiti pseudohipertenzija, stanje u kojem krutost krvnih žila ne dozvoljavaju da tlak u orukvici izazove kompreciju stijenke krvnih žila, pa su vrijednosti arterijskoga tlaka lažno više (potrebna je veća sila, tj. veći tlak), nego što su zapravo intraarterijske vrijednosti tlaka.

Prvi korak u zbrinjavanju rezistentnih hipertoničara je pažljivo ispitivanje povijesti bolesti, te pregled bolesnika ne bi li se isključili sekundarni uzroci hipertenzije.

Ispitivanje uključuje kontinuirano (ambulantno) 24-satno mjerenje arterijskoga tlaka, što može preciznije okarakterizirati vrijednosti arterijskoga tlaka i porast kardiovaskularnog rizika [96]. Nužno je procijeniti kakva je suradljivost bolesnika, a pažljivo uzimanje anamneze može biti ključno u pronalaženju sekundarnih uzroka: npr. prekomjerno konzumiranje alkohola može objasniti zbog čega je u nekih pojedinaca teško kontrolirati arterijski tlak.

Mnogim bolesnicima je nužno za regulaciju arterijskoga tlaka propisati više od tri lijeka. Trenutno, optimalni

SAŽETAK 20**Uzroci rezistentne hipertenzije**

- slab odgovor i prihvaćanje plana liječenja
- nemogućnost da se promijene životne navike, uključujući: promjenu tjelesne mase i prekomjerna konzumacija alkohola (NB – povremeno žestoko opijanje – *binge drinking*)
- kontinuirano uzimanje lijekova i preparata koji podižu arterijski tlak (slatki korijen (*licorice*), kokain, glukokortikoidi, nesteroidni protuupalni lijekovi itd.)
- opstruktivna *sleep apnea* (OSA)
- neotkriveni sekundarni uzroci
- ireverzibilna, ili teško reverzibilna oštećenja organa
- retencija tekućine uzrokovana:
 - neadekvatnom diuretskom terapijom,
 - progresivnom renalnom insuficijencijom,
 - povećanim unosom kuhinjske soli,
 - hiperaldosteronizam

Uzroci lažne ili pseudorezistentne hipertenzije

- hipertenzija bijelog ogrtača ili izolirana ambulantna hipertenzija
- nemogućnost korištenja široke orukvice zbog debljine ruke
- pseudohipertenzija

izbor treće, četvrte i pete linije antihipertenziva nije potvrđen randomiziranim studijama. Recentne studije sugeriraju kako je antagonist aldosterona spironolakton doveo do signifikantnog sniženja arterijskoga tlaka kada je bio propisan zajedno s drugim brojnim lijekovima u terapiji rezistentne hipertenzije [575,740]. U jedinoj placebo-kontroliranoj studiji, Saha i sur [741]., uočili su veći dodatni antihipertenzivni učinak amilorida u odnosu na spironolakton. Spironolakton, postiže dobar dodatni antihipertenzivni učinak ukoliko se primjenjuje u relativno malim dozama (25–50mg/dan) [742]. Objavljen je također i dobar terapijski odgovor na amilorid [743]. Dobar odgovor na antialdosteronske agense u nekim slučajevima rezistentne hipertenzije može prikriti primarni aldosteronizam ili sekundarni aldosteronizam induciran multiplom terapijom, čiji je uzrok za sada nepoznat. Zbog objavljenih dobrih učinaka malih doza tih lijekova, rjeđe se nailazi na nepoželjne učinke i nuspojave spironolaktona, ali obavezno je praćenje vrijednosti serumskoga kalija i kreatinina, jer mnogi od tih bolesnika imaju oštećenu bubrežnu funkciju, a vjerojatno istovremeno uzimaju i blokatore renin-angiotenzinskoga sustava. Korist propisivanja antagonista endotelina u bolesnika s rezistentnom hipertenzijom, još se istražuje. U rezistentnih hipertoničara sniženje tlaka može se postići kroničnom stimulacijom karotidnog sinusa pomoću ugrađenih električnih uređaja [744].

7.10. Hipertenzivne emergencije

O hipertenzivnim emergencijama govorimo kada su različiti oblici povišenoga arterijskoga tlaka udruženi s akutnim oštećenjima ciljnih organa. Znatan porast arterijskoga tlaka udružen s akutnim pogoršanjem oštećenja organa, što katkad vidamo u starijih bolesnika s izoliranom sistoličkom hipertenzijom pogrešno se naziva emergencijom i trebao bi biti promptno liječen, ali na isti način kao kronični porast arterijskoga tlaka.

Najvažnije emergencije navedene su u Tablici 8. Takva stanja su rijetka, ali ugrožavaju život bolesnika, te se moraju brzo liječiti. Izraziti pad arterijskoga tlaka ne mora biti udružen s komplikacijama kao što je hipoperfuzija mozga ili cerebralni infarkt, te oštećenje miokarda i bubrega. Ekscesivno snižavanje arterijskoga tlaka treba izbjegavati u stanjima akutnog moždanog udara (vidi odjeljak 7.3.1).

7.11. Maligna hipertenzija

Iako postoji jasno preklapanje između rezistentne i maligne hipertenzije, u većini razvijenih društava maligna faza hipertenzije ne registrira se često, i to je uglavnom slučaj u ekonomski nerazvijenim dijelovima društva. Maligna hipertenzija je sindrom koji obuhvaća visok porast vrijednosti arterijskoga tlaka (dijastolički tlak obično, ali ne uvijek iznad 140mmHg), praćeno oštećenjem krvnih žila koje se može djelomično manifestirati kao krvarenje u retini, ekzudati i/ili edem papile. Neki liječnici upotrebljavaju naziv akcelerirajuća hipertenzija kada je prisutan ovaj sindrom, ali bez edema papile [745].

Maligna hipertenzija susreće se u različitim stanjima. Teška i nedovoljno liječena esencijalna hipertenzija najčešća je preteča maligne faze arterijske hipertenzije, unatoč tome što je u različitim studijama prisutnost sekundarnog uzroka arterijske hipertenzije, često podcijenjena [746]. Povremeno se izvještava o tome kako velik broj bolesnika s malignom hipertenzijom čine aktualni pušači, a poznato je i da su crnci češće zahvaćeni nego bijelci [747]. Prevalencija ovog stanja među hipertoničarima očito se smanjuje kao posljedica ranijeg liječenja hipertenzije i učinkovitijih terapijskih pristupa, kao i zbog smanjenja mnogih predisponirajućih faktora. Ono što čini malignu hipertenziju stanjem

Tablica 8 Hipertenzivne emergencije

- hipertenzivna encefalopatija
- hipertenzivno popuštanje lijeve klijetke
- hipertenzija udružena s infarktom miokarda
- hipertenzija kod nestabilne angine
- hipertenzija i disekcija aorte
- različiti oblici arterijske hipertenzije udruženi sa subarahnoidalnim krvarenjem ili cerebrovaskularnim incidentom
- hipertenzivna kriza kod feokromocitoma
- konzumiranje amfetamina, LSD, kokaina ili ekstazija
- preoperativna hipertenzija
- teška preeklampsija ili eklampsija

s lošom prognozom je krah autoregulacije kao posljedice kontinuirane izloženosti stijenke krvne žile ekstremno visokim vrijednostima arterijskoga tlaka. Patološke analize stijenki krvnih žila ukazuju na postojanje miointimalne proliferacija i fibrinoidna nekroza. Težina proliferativnog odgovora u skladu je s dužinom trajanja izloženosti visokom arterijskom tlaku [748]. Fibrinoidna nekroza predstavlja spazam i prisilnu dilataciju malih arteriola. Ekstravazacija tekućine u ekstracelularni prostor je udružena s mikrokrvarenjima i oštećenjem ciljnih organa [748].

Najopasnije stanje udruženo s malignom fazom hipertenzije je hipertenzivna encefalopatija [745,747]. Udružena je s reverzibilnim promjenama neuroloških funkcija i može uključivati glavobolju, poremećaj mentalnog statusa i smetnje vida. Također, s tim stanjem udružen je poremećaj bubrežne funkcije što je opisano kao prognostički važno, jer je teže bubrežno oštećenje povezano sa skraćanjem očekivanog trajanja života unatoč promptnoj i učinkovitoj terapiji hipertenzije. U nekih bolesnika dolazi do ireverzibilnog oštećenja bubrežne funkcije s potrebom nadomjesnog bubrežnog liječenja što uključuje i trajnu, tj. kroničnu dijalizu. Maligna faza arterijske hipertenzije je također udružena s hemolizom, fragmentacijom eritrocita i znakovima diseminirane intravaskularne koagulacije.

Ako maligna hipertenzija ne bude pravodobno liječena, prognoza je vrlo loša a 50% bolesnika umire unutar 12 mjeseci [254,749]. Međutim, primjena učinkovitog liječenja incidencija ovih problema opada [750,751]. Preživljavanje je bolje i posljedica je ne samo bolje regulaciju arterijskoga tlaka, nego i bolje identifikacije sekundarnih uzroka hipertenzije, te veće dostupnosti dijalize i transplantacije.

Maligna faza arterijske hipertenzije mora se shvatiti kao hipertenzivna emergencija. Peroralna terapija može se primjeniti ukoliko se postigne odgovor, s ciljem da se dijastolički tlak snizi do vrijednosti od 100-110 mmHg tijekom 24 sata.

8. TERAPIJA PRIDRUŽENIH RIZIČNIH FAKTORA (SAŽETAK 21)

8.1. Hipolipemici

Različite randomizirane studije primarne i sekundarne prevencije, analizirale su učinak snižavanja vrijednosti lipida koristeći statine [752-754]. Premda epidemiološki podaci ukazuju na usku povezanost koncentracije serumskog kolesterola i koronarnih incidenata, ali ne i moždanog udara [755], statini su se pokazali učinkoviti u prevenciji i koronarnih i cerebrovaskularnih incidenata, a ishod prevencije bio je podjednak u hipertenzivnih i normotenzivnih bolesnika [752-754]. U najvećoj do sada objavljenoj randomiziranoj studiji sa statinima, the Heart Protection Study [756], primjena simvastatina kod bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću znatno je smanjila kardijalne i cerebrovaskularne incidente, u usporedbi sa

placebom. Učinak je opažen u subpopulaciji hipertoničara (41% od ukupnog broja ispitanika) neovisno o tome koja je vrsta antihipertenzivne terapije bila primijenjivana. Slični rezultati dobiveni su s pravastatinom u starijih bolesnika u PROSPER studiji [757], u kojoj je bilo 62% hipertoničara. Prevencija se pokazala učinkovitom i s drugim statinima, atorvastatinom, u bolesnika s anamnezom moždanog udara [758]. Stoga, bolesnici do dobi od najmanje 80 godina koji imaju verificiranu kardiovaskularnu bolest kao što je koronarna bolest, perifernu vaskularnu bolest, anamnezu moždanog udara ili dugogodišnju (najmanje 10 godina) šećernu bolest moraju dobiti statin. U svih tih bolesnika ciljne vrijednosti ukupnog kolesterola su < 4.5 mmol/l (175 mg/dl), a LDL kolesterola < 2.5 mmol/l (100 mg/dl), a treba razmotriti i postizanje nižih ciljnih vrijednosti za ukupni kolesterol od < 4.0 (155 mg/dl), te < 2.0 mmol/l (80 mg/dl) za LDL kolesterol.

Dvije studije, ALLHAT i ASCOT, evaluirale su korist uvođenja statina, posebno u bolesnika s hipertenzijom. U ALLHAT studiji, doza od 40 mg/dan pravastatina primjenjena je kod 10 000 bolesnika s hipertenzijom (dvije trećine imalo je verificiranu vaskularnu bolest), reducirala ukupni i LDL kolesterol za 11% odnosno 17%, u usporedbi s krakom bez statina koji su bili liječeni uobičajenim postupkom. No, nije bilo značajnog učinka na koronarnu bolest, moždani udar i druge uzroke smrti [759]. Nasuprot tome, u ASCOT studiji [760], atorvastatin propisan u dozi do 10 mg/dan u više od 10000 hipertoničara s dodatnim kardiovaskularnim rizičnim faktima i ukupnim serumskim kolesterolom < 6,5 mmol/l snizio je ukupni serumski kolesterol za 19,9% u usporedbi s placebom.

To je bilo praćeno značajnim povoljnim učincima na ukupne kardiovaskularne događaje (36% sniženje) i moždani udar (27% sniženje). Koristan doprinos uočen u ASCOT studiji, nasuprot pomanjkanju koristi opaženom u ALLHAT studiji, možda je posljedica veće relativne razlike u ukupnom i LDL kolesterolu postignute između aktivno liječenih u odnosu na kontrolnu skupinu.

Na temelju rezultata ASCOT studije [760] čini se opravdanim razmotriti primjenu statina u hipertoničara do dobne granice od 80 godina koji imaju procijenjen desetogodišnji kardiovaskularni rizik za kardiovaskularnu bolest \geq 20% ili kardiovaskularnu smrt od 5% ili više (prema SCORE modelu). Postoje izvještaji kako je upotreba statina u hipertoničara može dovesti i do izvjesnog sniženja vrijednosti arterijskoga tlaka. [761], premda u ASCOT [760] i PHYLLIS [390] studijama korist od dodatka statina antihipertenzivnoj terapiji nije bila udružena s jasnim dodatnim antihipertenzivnim učinkom.

Ciljne vrijednosti serumskog ukupnog kolesterola moraju biti < 5 mmol/l (190 mg/dl) i LDL kolesterola < 3 mmol/l (115 mg/dl). Većina bolesnika postići će te ciljne vrijednosti upotrebom statina u odgovarajućoj dozi u kombinaciji sa nefarmakološkim mjerama.

SAŽETAK 21 OSNOVNI STAV Liječenje pridruženih rizičnih faktora

Hipolipemici

- Kod svih hipertoničara s dokazanom kardiovaskularnom bolešću ili tip 2 šećernom bolesti treba razmotriti primjenu statina s ciljnim vrijednostima ukupnog kolesterola od < 4.5 mmol/l (175 mg/dl) i LDL kolesterola od < 2.5 mmol/l (100mg/dl) ili niže, ukoliko je moguće.
- Kod bolesnika s arterijskom hipertenzijom bez verificirane kardiovaskularne bolesti, ali s velikim kardiovaskularnim rizikom (rizik $\geq 20\%$ u sljedećih 10 godina), također treba razmotriti uvođenje statina u terapiju čak i kada njihove počene vrijednosti ukupnog i LDL serumskog kolesterola nisu povišene.

Antiagregacijska terapija

- Antiagregacijska terapija, naročito male doza aspirina, trebala bi se propisati bolesnicima s arterijskom hipertenzijom koji su preboljeli neki od kardiovaskularnih incidenata, ukoliko ne postoji visok rizik od krvarenja.
- Aspirin u maloj dozi trebao bi također biti propisan bolesnicima s arterijskom hipertenzijom bez anamneze kardiovaskularne bolesti, ako su stariji od 50 godina, ukoliko su im vrijednosti serumskoga kreatinina umjereno povišene ili ako imaju velik kardiovaskularni rizik. U svim tim stanjima, korist je veća od mogućeg rizika (smanjenje rizika infarkta miokarda je značajnije od rizika od krvarenja).
- Kako bi se smanjio rizik hemoragičkog inzulta antiagregacijsku terapiju treba započeti nakon regulacije arterijskog tlaka

Kontrola glikemije

- Kontrola glikemije je od velike važnosti u bolesnika s arterijskom hipertenzijom i šećernom bolesti.
- U tih bolesnika dijeta i terapija hipoglikemicima mora dovesti do postizanja ciljnih vrijednosti glukoze natašte od ≤ 6 mmol/l (108 mg/dl) i HbA1C $< 6.5\%$.

Bolesnicima koji ne postignu ciljne vrijednosti ili imaju snižen HDL-kolesterol (< 1.0 mmol/l) ili povišene trigliceride (> 2.3 mmol/l), primjena ezetimiba [762], ili drugih lijekova može biti indicirana, kao i obavezno upućivanje u specijalističke ustanove..

8.2. Antiagregacijska terapija

Antiagregacijska terapija, poglavito mala doza aspirina (npr. 75-100mg/dan), smanjuje rizik do moždanog udara i/ili infarkta miokarda u raznim promatranim populacijama počevši od asimptomatskih srednjovječnih bolesnika s niskim kardiovaskularnim rizikom, do bolesnika s potvrđenom dijagnozom kardiovaskularne bolesti [763]. Rizik od ozbiljnih, velikih krvožilnih incidenata smanjen je za oko

25%. Međutim, ipak, terapija malim dozama aspirina kroz duže vrijeme udvostručuje rizik od većeg ekstrakranijalnog krvarenja. Među bolesnicima s potvrđenom kardiovaskularnom bolesti koji uzimaju manju dozu aspirina broj onih koji će prevenirati ozbiljniji vaskularni incident, nadmašuje broj onih s problemom krvarenja [764,765]. Nije točno poznato premašuje li korist uzimanja malih doza aspirina rizik od krvarenja u niskorizičnih bolesnika. Stoga pri donošenju odluke o propisivanju aspirina u hipertoničara mora se uzeti u obzir ukupni kardiovaskularni rizik i /ili prisutnost oštećenja organa. Dokazi o koristi i mogućim štetnim učincima primjene malih doza aspirina u hipertoničara objavljeni su u HOT studiji [311]. Studija je pokazala 15% smanjenje velikih kardiovaskularnih incidenata, te 36% smanjenje akutnog infarkta miokarda, bez utjecaja na moždani udar, ali i bez porasta rizika od intracerebralnog krvarenja. No, uočeno je porast rizika od 65% za velike hemoragičke incidente. Analizom podataka podskupina HOT studije [764] razlučene su podskupine bolesnika s arterijskom hipertenzijom koje imaju veću apsolutnu korist od štete prilikom uzimanjem antiagregacijske terapije. Bolesnici sa serumskim kreatininom > 115 μ mol/l ($> 1,3$ mg/dl) imaju značajno veće smanjenje broja kardiovaskularnih događaja i infarkta miokarda (-13 i -7 incidenata na 1000 bolesnika godišnje) dok rizik od krvarenja nije signifikantno veći. Prevaga koristi u odnosu na štetnost uzimanja aspirina nađena je također u bolesnika s velikim ukupnim rizikom i višim vrijednostima sistoličkoga i dijastoličkoga tlaka (korist -3,1 do -3.3 za kardiovaskularne događaje na 1000 bolesnika-godina, u odnosu štetu od 1,0 do 1,4 krvarenja na 1000 bolesnika-godina). Nasuprot tomu, u hipertoničara s nižim bazičnim rizikom, opasnost krvarenja primjenom aspirina nadvladava potencijalnu korist. Ta opažanja su u skladu s rezultatima nekoliko metaanaliza primarne prevencije koje također uključuju normotenzivne bolesnike [766-769] i u skladu s recentnim rezultatima studije Women Prevention Study učinjenoj u velikom broju bolesnika s vrlo niskim rizikom gdje je uočena mala ukupna korist uzimanja aspirina [766]. Prema tome, terapija malim dozama aspirina ima povoljan odnos korist/rizik, samo ukoliko se daje bolesnicima koji imaju rizik iznad određene granice (15-20% kroz 10 godina). To vrijedi za bolesnike s arterijskom hipertenzijom i umjerenim porastom serumskoga kreatinina, one starije od 50 godina, one s visokim ili vrlo visokim ukupnim kardiovaskularnim rizikom ili višim inicijalnim vrijednostima arterijskog tlaka.

Potrebno je naglasiti kako u HOT studiji, mala doza aspirina nije interferirala s antihipertenzivnim učinkom antihipertenzivne terapije [770]. Korist je uočena kod bolesnika s reguliranim tlakom (svi bolesnici su imali dijastolički tlak < 90 mmHg) i moguće da je ta kontrola bila ključna za sprečavanje porasta u incidenciji intracerebralnog krvarenja, što je opisano u nekim studijama [311, 765, 766-769]. Čini se razumnim preporučiti da se aspirin uključi u terapiju hipertoničarima samo onda kada se postignute učinkovita kontrola arterijskoga tlaka.

8.3. Kontrola glikemije

Šećerna bolest, ali i smanjena tolerancija glukoze, glavni su čimbenici rizika za kardiovaskularnu bolest [771-773]. Kako je spomenuto u odjeljku 7.2, arterijska hipertenzija česta je u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, a ti hipertenzivni dijabetičari imaju značajno povećan ukupni kardiovaskularni rizik. Štoviše, hipertenzija *per se* udvostručuje rizik nastanka šećerne bolesti tip 2 [774]. Učinkovita kontrola glikemije je od velike važnosti u bolesnika koji imaju hipertenziju i šećernu bolest. U UKPDS studiji, hipertoničari s tipom 2 šećerne bolesti imali su osobitu korist od intenzivne kontrole glikemije najviše zbog učinka na mikrovaskularne komplikacije [775]. Međutim, druge studije su pokazale kako intenzivnije promjene načina života i primjena lijekova što rezultira kontrolom glikemije zaštićuju bolesnike i od makrovaskularnih komplikacija [776-778], a nedavno završena EDIC studija pokazala je kako to vrijedi barem u bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti [779]. Postoji izravna povezanost između vrijednosti HbA1C i mikro i makrovaskularnih komplikacija, no bez jasne naznake o graničnoj vrijednosti HbA1C ispod kojih se rizik više ne smanjuje [778, 780].

Smjernice za terapiju šećerne bolesti, ukazuju na ciljne vrijednosti od < 6.0 mmol/l (108mg/dl) za koncentraciju glukoze natašte određenu višekratnim mjerenjima, te vrijednosti manje od 6.5% za HbA1C [168, 781]. Zbog utjecaja tijazidskih diuretika i beta blokatora na metabolizam glukoze upotreba tih antihipertenzivnih lijekova u bolesnika s intolerancijom glukoze može biti razlogom ranije i intenzivnije antidijabetičke terapije [316, 331]. Podrobnije informacije o koristi strože kontrole glikemije na kardiovaskularni sustav bit će dostupne nakon završetka dvije randomizirane studije za tip 2 šećerne bolesti, ACCORD (www.accordtrial.org) i ADVANCE [782], koje također prate dodatni protektivni utjecaj strože kontrole arterijskog tlaka.

9. **PROBIR (SCREENING) I LIJEČENJE SEKUNDARNIH OBLIKA HIPERTENZIJE**

Specifični uzrok povišenoga arterijskog tlaka može se ustanoviti u malog broja odraslih bolesnika s arterijskom hipertenzijom. Jednostavan probir na sekundarnu arterijsku hipertenziju može se ostvariti pomoću podataka dobivenih iz povijesti bolesti (anamneza), kliničkog pregleda (status), te rutinskih laboratorijskih pretraga.

Osim toga, na sekundarne oblike arterijske hipertenzije treba posumnjati u bolesnika s izrazito visokim arterijskim tlakom, iznenadni nastupom ili pogoršanjem postojeće arterijske hipertenzije, te u bolesnika koji loše odgovaraju na primijenjenu terapiju. U tim slučajevima specifična dijagnostička obrada postaje nužna kao što je navedeno u tekstu koji slijedi..

9.1. Prenhimna bubrežna bolest

Parenhimna bolest bubrega, najčešći je uzrok sekundarne arterijske hipertenzije. Nalaz bilateralnih palpabilnih tvorbi u gornjem abdomenu tijekom fizikalnog pregleda upućuje na policističnu bubrežnu bolest, te je nužno učiniti ultrazvučni pregled trbuha kao sljedeći dijagnostički korak. Ultrazvuk bubrega danas je gotovo potpuno zamijenio intravenoznu urografiju kao metoda anatomskog, odnosno, morfološkog pregleda bubrega. Intravenozna urografije zahtijeva primjenu potencijalnog nefrotoksičnog kontrasta, a ultrazvučni pregled je neinvazivna metoda koja daje sve nužne podatke o anatomiji bubrega, veličini i obliku, debljini parenhima, opstrukciji urotakta i raznim tvorbama u bubregu [783]. Određivanje prisutnosti proteina, eritrocita i leukocita u urinu, kao i određivanje koncentracije serumskog kreatinina su dostani elementi potrebni za funkcijski probire na bubrežnu parenhimnu bolest [784, 785]. Te pretrage trebaju biti učinjene svim bolesnicima s arterijskom hipertenzijom (vidjeti poglavlje 3.4). Bubrežna parenhimna bolest može biti isključena ukoliko su vrijednosti serumskoga kreatinina i analiza urina u granicama referentnih vrijednosti u nekoliko navrata. Prisutnost leukocita i eritrocita treba biti potvrđena mikroskopskim pregledom mokraće. Ukoliko su probirni testovi za bubrežnu parenhimnu bolest pozitivni, detaljna obrada bubrežne funkcije mora biti učinjena.

9.2. Renovaskularna hipertenzija

Renovaskularna hipertenzija je drugi po učestalosti uzrok sekundarne hipertenzije, s prevalencijom od oko 2% odraslih hipertoničara u specijaliziranim ustanovama [786]. Uzrok ovog oblika hipertenzije u unilaterala ili bilateralna stenoza ekstrarenalnih arterija koja su u starijih bolesnika najčešće posljedica ateroskleroze. Fibromuskularna displazija čini oko 25% svih uzroka renovaskularne hipertenzije i najčešći je oblik ove sekundarne hipertenzije u mlađih odraslih hipertoničara. Nagli nastup ili pogoršanje već postojeće arterijske hipertenzije koju je sve teže kontrolirati, sugeriraju postojanje jednog od ovih stanja. Znaci stenozne renalnih arterija uključuju šum u abdomenu sa lateralizacijom, hipokalemiju i progresivno pogoršanje bubrežne funkcije. Ti znaci nisu prisutni u svih bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom. Određivanje longitudinalnog promjera bubrega pomoću ultrazvuka može biti korištena kao probirna metoda. Razlika veća od 1,5 cm u dužini između dva bubrega, što se obično smatra dijagnostički važnim podatkom za renovaskularnu hipertenziju, nađena je u samo 60-70% bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom [787]. Doplerski ultrazvučni pregled često omogućava detekciju stenozne renalne arterije, naročito ukoliko je smješten na početnom (proksimalnom) dijelu arterije [788]. U tim stanjima, određuje se indeks vaskularne rezistencije koji predskazuje uspjeh angioplastike i "stentinga". Postoje dokazi kako je pregled renalne vaskulature pomoću

MR angiografije (breath-hold three-dimension, gadalinium-enhanced MRA) dijagnostička metoda izbora za renovaskularnu hipertenziju [789]. Druga slikovna pretraga sa sličnom osjetljivošću je spiralna kompjutorizirana tomografija za koju je međutim potrebna aplikaciju kontrastnog sredstva i koristi relativno visoke doze radioaktivnog zračenja. Kada se postavi čvrsta i utemeljena sumnja za stenozu renalnih arterija mora se učiniti intraarterijska digitalna subtraksijska angiografija. Ova invazivna metoda je još uvijek zlatni standard za otkrivanje i potvrdu stenozne renalne arterije. Određivanje omjera renina iz bubrežnih vena zahtijeva kateterizaciju renalnih vena što je invazivan i složen postupak koji nije dostatno osjetljiv niti specifičan, te se stoga ne preporučuje kao metoda probira.

Stav o načinu liječenja bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom je još uvijek kontroverzan, jer je ograničen malim brojem dugotrajnih studija koje su uspoređivale različite pristupe, te je teško predvidjeti učinak revascularizacije na vrijednosti tlaka kod svakog pojedinog bolesnika [786]. No, prema dostupnim podacima i rezultatima moguće je preporučiti sljedeće: 1) refraktorna hipertenzija (povišen arterijski tlak usprkos terapiji s najmanje tri lijeka uključujući diuretik u adekvatnoj dozi), kao i progresivno pogoršanje renalne funkcije predstavljaju indikaciju za revascularizaciju; 2) premda postoje i drugačiji stavovi, kirurška revascularizaciju sve se rjeđe provodi i sve ju više zamjenjuje angioplastika [790]; 3) angioplastika je metoda izbora kod fibromuskularne displazije s velikim terapijskim uspjehom: normalizacija tlaka ili postozanje učinka antihipertenziva [787,791]. Uspjeh je puno manji kod aterosklerotske bolesti, koja ima veliku incidenciju restenoza [791]. No, učestalost restenoza se može smanjiti postavljanjem stenta koji se gotovo uvijek postavlja kod renovaskularne stenozne aterosklerotske geneze; 4) terapija lijekovima uspoređivana je s angioplastikom u brojnim istraživanjima [792-794] čije su metaanalize pokazale umjerenu ali signifikantnu prednost angioplastike [795]. Rezultati angioplastike uvelike ovise o iskustvu i spretnosti liječnika koji ju izvodi, i primjena lijekova je od izrazite važnosti za bolesnike s aterosklerotskom renovaskularnom bolešću. Taj način liječenja treba preferirati u bolesnika s očuvanom bubrežnom funkcijom, kada je moguće postići kontrolu arterijskoga tlaka, kada stenozna nije izrazita, te kada hipertenzija traje dulji period (> 10 godina). Zbog velikog rizika progresije aterosklerotske lezije, terapijski pristup temelji se na promjenama životnih navika, primjeni malih doza aspirina, statina i brojnoj antihipertenzivnoj terapiji. Treba primijeniti tijazidske diuretike u adekvatnoj dozi i blokatore kalcijevih kanala s mogućim dodatkom blokatora renin-angiotenzinskog sustava, osim kod prisustva bilateralne stenozne renalnih arterija. Takav terapijski pristup može sniziti arterijski tlak u većine bolesnika s renovaskularnom bolešću. Najveći rizik je akutno pogoršanje bubrežne funkcije i porast vrijednosti serumskoga kreatinina zbog značajnog sniženja perfuzijskog tlaka iza mjesta stenozne.

To je češće pri upotrebi blokatora renin-angiotenzinskog sustava, ali vrijednosti serumskoga kreatinina normaliziraju se nakon prekida primjene ovih lijekova.

9.3. Feokromocitom

Feokromocitom je vrlo rijedak uzrok sekundarne hipertenzije (0,2-0,4% svih uzroka povišenoga arterijskog tlaka), s procjenjenom godišnjom incidencijom od 2-8 na milijun ljudi [796]. Može biti nasljedan i stečen. Hipertenzija je prisutna u oko 70% svih slučajeva feokromocitoma, stabilna ili paroksizmalna (prezentira se simptomima kao što su glavobolja, prenojavanje, palpitacije i bljedilo), u podjednako zastupljenosti. Dijagnoza se temelji na porastu kateholamina ili njihovih metabolita u urinu i plazmi. Dijagnosticiranje može biti potpomognuto farmakološkim testovima koji prethode funkcionalnim slikovnim metodama pomoću kojih je moguće odrediti lokalizaciju tumora. Test koji ima najveću osjetljivost (97-98%) je određivanje slobodnih metanefrina u plazmi i određivanje frakcioniranih metanefrina u mokraći. Budući da određivanje slobodnih metanefrina u plazmi nije dostupno u rutinskoj dijagnostici, određivanje frakcioniranih metanefrina i katekolamina u mokraći su dijagnostički testovi izbora [797]. Vrlo visoke vrijednosti ne zahtijevaju daljnje postupke [798]. S druge strane, ako su vrijednosti u plazmi i urinu samo umjereno povišene, unatoč temeljitoj kliničkoj sumnji, trebalo bi učiniti stimulacijske, odnosno supresijske testove s glukagonom tj. s klonidinom. No, u slučajevima s graničnim rezultatima biokemijskih nalaza (i uz granično specifičan odgovor u farmakološkim testovima), mnogi kliničari preferiraju odmah učiniti slikovne pretrage [799].

Glukagonski test mora biti učinjen nakon što su kod bolesnika primjenjeni blokatori alfa-adrenoreceptora kako bi se prevenirao skok tlaka nakon injekcije hormona. Klonidinski supresijski test se smatra negativnim kada dođe do značajnog snižavanja plazmatskih katekolamina [800].

Nakon što je postavljena dijagnoza feokromocitoma, neophodno je lokalizirati tumor. U 95% slučajeva lokaliziran je u nadbubrežnoj žlijezdi ili u njezinoj blizini, a budući da su to često veliki tumori, ponekad mogu biti otkriveni ultrazvučno. Najosjetljivija dijagnostička metoda 98-100% je kompjutorizirana tomografija (CT), te naročito magnetska rezonancija (MRI), koja ima nisku specifičnost (50%). Kao nadopuna CT-u i MRI-u u lokalizaciji ekstraadrenalnih feokromocitoma i metastaza (feokromocitomi su u 10% maligni), te kod funkcionalnog dokazivanja feokromocitoma lokaliziranih CT-om ili MRI-om, koristiti nam može i radioizotopna pretraga meta-jodbenzil-guvanidin (MIBG). Postoji nekoliko nasljednih poremećaja koji su udruženi s povećanom incidencijom feokromocitoma: multipla endokrina neoplazija tipa 2 (MEN 2), Von Hippel-Lindau-ova bolest (VHL) i neurofibromatoza tip 1. Nasljedni paragangliomi također su u povezani s feokromocitomima. Zbog toga je preporučljivo učiniti geneske testove bolesnicima i

članovima njihovih obitelji osobito ako je feokromocitom udružen sa hereditarnim sindromima. Do danas su opisane mutacije u pet gena koje vode do geneskih poremećaja udruženih s feokromocitomom [802]. Definitivno liječenje iziskuje eksciziju tumora. Predhodno bolesnici moraju biti odgovarajuće pripremljeni, što podrazumjeva blokatore alfa-adrenergičkih receptora, a nakon adekvatnog tretmana s tim blokatorima mogu se uvesti beta-blokator uz odgovarajuću nadoknadu volumena. Kirurška ekscizija se danas uglavnom izvodi laparoskopski. Odgovarajuća nadoknada volumena je važna zato što protrahirana izloženost feokromocitomu izaziva natriurezu i venokonstrikciju sa smanjenjem volumena.

9.4 Primarni aldosteronizam

Primarni aldosteronizam postao je zadnjih godina prominentno područje kontroverzi u liječenju hipertenzije. Razlog tomu je što prevalencija varira prema različitim studijama u populaciji neselektivnih primarnih hipertoničara od 1-11% [803,804]. Probirni (screening) test kojim se određuje koncentracija serumskoga kalija označen je kao važan, ali samo mali broj bolesnika ima hipokalijemiju u ranom stadiju svoje bolesti [805,806]. Oko 30% slučajeva primarnog aldosteronizma uzrokovano je adrenalnim adenomom koji je češći u žena, a rjeđi u djece. Oko 70% slučajeva uzrokovano je adrenalnom hiperplazijom i postoje rijetki slučajevi adrenalnog karcinoma i autosomno dominantnog aldosteronizma ovisnog o glukokortikoidima (GRA) [806]. Arterijski tlak je umjereno ili značajno povišen i rezistentan na terapiju. GRA se pojavljuje rano u životu, obično u djetinjstvu. Postoji i udruženost primarnog aldosteronizma s feokromocitomom, hiperparatireoidizmom i akromegalijom. Sugerirano je kako jedino bolesnici sa spontanom hipokalijemijom ili doista rezistentnom hipertenzijom moraju biti obrađeni zbog primarnog aldosteronizma [807]. To može biti potvrđeno fludrokortizon supresijskim testom (izostanak snižavanja plazmatskih vrijednosti aldosterona ispod zadanih graničnih vrijednosti nakon četverodnevne primjene fludrokortizona) i mjerenjem aldosterona i renina u standardnim uvjetima [808]. Posljednjih godina postoji trend mjerenja i određivanja omjera aldosteron-renin [809]. Međutim, aldosteron može biti povišen ili renin smanjen u starijoj populaciji ili kod crnaca. Također povišeni aldosteron-renin omjer prisutan je kod kroničnih renalnih bolesti gdje povišene vrijednosti kalija stimuliraju otpuštanje aldosterona, te u slučajevima rijetkih geneskih mutacija koje dovode do sniženih vrijednosti aldosterona. U metaanalizi temeljenoj na 19 studija koje su uključile 10396 bolesnika postoje velike varijacije u omjeru aldosteron-renin. Visok vrijednosti omjera uočene su u 5,5-39% bolesnika, ali je adenom dokazan samo u 0-6,5% ispitanika [810]. Stoga je korisnost ove mjere kontradiktorna. Snimanje nadbubrežnih žlijezda danas se uglavnom izvodi CT-om, MRI-om ili korištenjem radioizotopnog kolesterola. Međutim, promjena koja nalikuje adenomu na CT-u ili MRI-u može na kraju biti hiperplazija. Lažno pozitivni

rezultati mogu biti relativno česti zbog toga što se nodularna hiperplazija zone glomeruloze pojavljuje i kod funkcionalnih adenoma, a promatrani adenomi mogu biti nefunkcionalni [811]. To znači da dijagnostika koja se koristi možda treba biti nadopunjena određivanjem aldosterona u uzorcima krvi dobivenim iz adrenalnih vena. Ukoliko se dijagnoza postavlja samo na temelju CTa, prema nekim izvještajima, tada oko 25% bolesnika može biti nepotrebno adrenalektomirano [812]. Kirurška tehnika uklanjanja suspektne hiperplazije je laparoskopska adrenalektomija. Niz studija nije izvjestilo o smrtnim ishodima s minimalnim morbiditetom, a uz dobre postoperativne rezultate zadržavanjem u bolnici je samo 2,6 dana. Prije operativnog zahvata ili u slučaju adrenalne hiperplazije se savjetuje liječenje antagonistima aldosterona kao što je npr. spironolakton. Ipak je to udruženo s nuspojavama kao što je ginekomastija, što može smanjiti njihovu upotrebu. U tom slučaju može se uzeti u razmotriti primjena eplerenona, premda je njegov učinak uz preporučene doze manji u odnosu na spironolakton [813].

9.5. Cushingov sindrom

Cushingov sindrom zahvaća manje od 0,1% ukupne populacije [814]. Hipertenzija je vrlo česta i javlja se u otprilike 80% bolesnika, a kada se bolest javlja u djetinjstvu i adolescenciji prevalencija hipertenzije je 50%. Cushingov sindrom je karakteriziran tipičnim fizičkim izgledom bolesnika. Određivanje 24-satne ekskrecije kortizola urinom je najpraktičniji i najpouzdaniji dijagnostički test, i vrijednosti više od 110 mmol (40 µg) s velikom vjerojatnošću ukazuju na Cushingov sindrom. Dijagnoza se potvrđuje dvodnevnom niskodoznim deksametazonskim supresijskim testom (0,5 mg svakih 6 h u 8 doza) ili noćnim deksametazonskim supresijskim testom (1mg u 23 h). U dvodnevnom testu urinarna kortizolska ekskrecija veća od 27 mmola (10 µg) na dan ukazuje na Cushingov sindrom. Normalne vrijednosti isključuju mogućnost Cushingova sindroma. Također ako je koncentracija kortizola u plazmi veća od 140 mmol/l (5 µg/dl) u 8 h u noćnom testu. U posljednje vrijeme određivanje noćnog (mid/late-night) kortizola u serumu ili slini preporučeno je kao jednostavniji dijagnostički postupak [815]. Daljnji testovi koriste se kako bi se razlikovali različiti oblici sindroma.

9.6. Opstruktivna apnea u snu (sleep apnea)

Opstruktivna apnea u snu (OSA) je karakterizirana opetovanom epizodama prestanka protoka zraka uzrokovano inspiratornim kolapsom gornjih dišnih puteva tijekom spavanja s posljedičnim smanjenjem saturacije kisika [816]. Važno je uzeti u obzir OSA u tijekom karakteriziranjai pretilih bolesnika, osobito onih s hipertenzijom rezistentnom na konvencionalnu medikamentoznu terapiju [736-739]. Uz to, hipertoničari koji su klasificirani kao "non-dippers" na temelju 24 satnom kontinuiranog ambulantnog mjerenjima

tlaka trebali bi biti i obrađeni zbog sumnje na OSA. Simptomi i znakovi uključuju dnevnu pospanost, poremećaj koncentracije, nekvalitetan san, epizodama gušenja tijekom sna, posvjedočenim apneama, nokturijom, smanjenim libidom, poremećajem osobnosti i povećanim brojem prometnih nesreća. Kada se postavi sumnja trebaju se koristiti upitnici kao "The Epworth Sleepiness Scale on the Berlin Questionnaire". Polisomnografija je zlatni standard u dijagnostici OSA. Apnea-hipopnea indeks (broj apnea i hipopnea na sat) se koristi kao indeks prisutnosti i težine sindroma. Apnea-hipopnea indeks od 5-15 ukazuje na blagu apneju, od 15-30 na umjerenu apneju, a > 30 na ozbiljnu apneju. Neliječena OSA može imati izravni štetni utjecaj na kardiovaskularnu funkciju i strukturu preko nekoliko mehanizama uključujući i aktivaciju simpatikusa, oksidativni stres, upalu i endotelnu disfunkciju [738]. Ovaj sindrom može pridonositi povišenju arterijskoga tlaka kod velikog broja hipertenzivnih bolesnika [817,818], a taj učinak na povišenje tlaka može biti uzrokovan poremećajem refleksa kardiovaskularne regulacije i endotelne disfunkcije [819]. Redukcija prekomjerne tjelesne mase kod pretilih bolesnika poboljšava tijek bolesti, kao što se poboljšava i korištenjem uređaja koji povećavaju tlak zraka prilikom udaha.

9.7. Koarktacija aorte

Koarktacija aorte je rijetki oblik hipertenzije u djece i mladih. Dijagnoza je obično evidentna fizikalnim pregledom. Šum u sredini sistole koji s vremenom može postati kontinuiran čuje se u prednjem dijelu prsišta, ali također i na leđima. Femoralni puls se ne palpira, ili je odgođen u odnosu na radijalni puls. Hipertenzija je prisutna i registrirana na gornjim ekstremitetima u usporedbi s niskim ili nemjerljivim tlakom na nogama. Nakon zahvata ili stentiranja, osobito kod odraslih hipertenzija može perzistirati zbog hemodinamskih i vaskularnih učinaka i mnogim bolesnicima je nužno nastaviti i dalje s antihipertenzivnom terapijom.

9.8. Hipertenzija izazvana lijekovima

Supstance ili lijekovi koji mogu dovesti do porasta arterijskoga tlaka uključuju: slatki korjen (licorice), oralne kontraceptive, steroide, nesteroidne protupalne lijekove, kokain, amfetamin, eritropoetin, ciklosporini, tacrolimus. Bolesnike treba pitati o lijekovima koje troše prilikom uzimanja anamneze, a upotreba lijekova koji mogu povisiti tlak mora biti pažljivo praćena i kontrolirana.

10. PRAĆENJE BOLESNIKA (SAŽETAK 22)

Tijekom faze titracije lijekova bolesnici bi trebali biti često pregledavani (npr. svaka 2-4 tjedna) kako bi se prilagodila odgovarajuća terapija (povećanje doze lijekova, dodavanje drugih lijekova, redukcija doze ili isključivanje nekih lijekova) u skladu s postignutim vrijednostima arterijskoga tlaka i pojavljivom nuspojava. U ovoj fazi titracija

lijeka i postizanje ciljeva, od pomoći može biti upućivanje bolesnika da sami mjere tlak u kućnim uvjetima. Kada se postignu terapijski ciljevi uključujući i ciljne vrijednosti tlaka, te kada se uspostavi kontrola nad korektibilnim rizničnim čimbenicima učestalost posjeta može biti manja. Bolesnici s malim kardiovaskularnim rizikom i blago povišenim tlakom mogu biti pozivani na preglede svakih 6 mjeseci, dok bolesnici s višim početnim vrijednostima tlaka i s visokim i vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom moraju biti češće pregledavani. Češće kontrolne (follow-up) posjete su također nužne kod bolesnika liječenih samo promjenama načina života, tj. nefarmakološkim mjerama zbog toga što 1) suradljivost i ustrajnost uz ovaj način liječenja je mala [500,584]; 2) terapijski odgovor tlaka je varijabilan [820]; 3) ovo liječenje zahtijeva učestalo praćenje i opetovano upućivanje bolesnika na važnost, a u slučaju neuspjeha potrebno je na vrijeme započeti s medikamentnim liječenjem

Mjerenje arterijskoga tlaka kod kuće može omogućiti produljenje perioda između posjeta oiječniku, a i daljnjem pojednostavljenju kontrolnih pregleda, mogu pridonijeti također i nove tehnologije, kao npr. teletransmisija izmjerenih vrijednosti tlaka kod kuće u liječničku ordinaciju što može poboljšati bolesnikovu privrženost i ustrajnost liječenju [821]. Općenito nije preporučeno da kontrolni pregledi budu u izrazito dugim vremenskim intervalima zbog toga što uspjeh liječenja ovisi o dobrom odnosu liječnik-bolesnik što osiguravaju češći kontrolni pregledi. Ukoliko ciljne vrijednosti arterijskoga tlaka nisu postignute u 6 mjeseci ili je narušena predhodno dobra kontrola treba razmisliti o upućivanju bolesnika specijalistima za hipertenziju, u specijalizirane klinike. Premda je jasno kako kontrolni pregledi mogu stvarati značajne poteškoće, to može imati prednost u odnosu na periodično ispitivanje oštećenja organa, jer regresija ili zaustavljanje progresije oštećenja organa osigurava bolju prognozu (vidjeti odjeljak 4.5). Ne može se definirati točan vremenski period, ali je korisno zapamtiti da se liječenjem uzrokovane promjene u urinarnoj ekskreciji proteina mogu očekivati kroz tjedne [473] dok se promjene hipertrofije lijeve klijetke evidentiraju obično nakon godinu dana, a neke i nakon toga [357]. Prekid terapije u bolesnika koji su ispravno dijagnosticirani kao hipertoničari, prije ili kasnije dovodi do porasta tlaka na vrijednosti koje su bile kod bolesnika izmjerene prije započinjanja liječenja. Nasuprot tomu, nakon dugotrajne kontrole tlaka moguće je pokušati smanjiti dozu ili broj lijekova koji se koriste posebno kod bolesnika koji se pridržavaju preporučenih promjena životnih navika. To se može napraviti jer kontrola arterijskoga tlaka može vratiti bar djelomično anatomske vaskularne promjene (npr. remodeliranje arteriola) [476]. Međutim, pokušaj smanjivanja terapije treba se obaviti oprezno, mudro te popraćeno stalnim nadzorom vrijednost arterijskoga tlaka, naročito kućnim mjerenjima.

SAŽETAK 22 Praćenje bolesnika

- Titracija kontrole arterijskoga tlaka zahtijeva česte posjete kako bi se pravovremeno modificirao terapijski plan u odnosu na promjene arterijskoga tlaka i nuspojave.
- Kada se postignu ciljne vrijednosti arterijskoga tlaka, učestalost posjeta može se značajno smanjiti. Međutim, preveliki vremenski razmaci između kontrolnih posjeta nisu preporučljivi jer utječu na dobar odnos liječnik-bolesnik koji je ključan za bolesnikovu suradljivost i ustrajnost u liječenju.
- Bolesnici s malim rizikom ili stupnjem 1 hipertenzije mogu se pratiti svakih 6 mjeseci, a redovita kućna mjerenja tlaka mogu taj interval i produžiti. Kontrolni pregledi moraju biti učestaliji kod bolesnika s visokim ili vrlo visokim rizikom. To vrijedi i za bolesike koji se liječe jedino promjenama životnih navika, tj. nefarmakološki zbog vrlo promjenjivog antihipertenzivnog odgovora i slabe ustrajnosti uz ovaj vid intervencije.
- Kontrolni pregledi trebaju biti usmjereni na održavanje kontrole svih reverzibilnih rizičnih čimbenika kao i provjere oštećenja organa. Budući da su učinci terapije na hipertrofiju lijeve klijetke i zadebljanje stijenke karotidne arterije spori te pretrage potrebno provoditi češće od jednom godišnje
- Liječenje hipertenzije treba provoditi kroz cijeli život jer kod ispravno dijagnosticiranih hipertoničara prekid liječenja obično je popraćen povratkom hipertenzivnih vrijednosti tlaka. Oprezno smanjenje doza u postojećem liječenju može se pokušati kod bolesnika s niskim rizikom nakon dugoročnog postignute kontrole tlaka, osobito ako kod bolesnika može biti uspješno primjenjeno nefarmakološko liječenje.

11. PRIMJENA I PROVEDBA SMJERNICA

Smanjivanje razlika između preporuke stručnjaka i loše kontrole arterijskoga tlaka u medicinskoj praksi

Unatoč mnoštvu dokaza da je hipertenzija glavni faktor kardiovaskularnog rizika i unatoč činjenici kako snižavanje tlaka smanjuje taj rizik, studije na raznim kontinentima kao i u nekoliko europskih zemalja [822] ustrajno pokazuju: 1) na značajan udio hipertoničnih osoba koje nisu svjesne svog stanja ili ako jesu ne liječe se [605,823]; 2) ciljne vrijednosti tlaka rijetko se postižu neovisno o tome je li liječenje propisano i preporučeno i neovisno o tome što se bolesnici kontroliraju na pregledima kod liječnika obiteljske medicine ili specijalista [824,825]. Kontrola sistoličkog tlaka je naročito rijetka i niže ciljne vrijednosti tog tlaka

(<130 mmHg) preporučene za dijabetičare i bolesnike s visokim rizikom postižu se iznimno rijetko [825]. To objašnjava zbog čega je hipertenzija glavni uzrok kardiovaskularne smrtnosti u svijetu i industrijskim zemljama. Također treba istaknuti veliku potrebu širenja probirnih pregleda na veći dio stanovništva kako bi se hipertenzija otkrila i kako bi se značajno veći broj bolesnika mogao učinkovitije liječiti (SAŽETAK 23).

Svrha ovih smjernica je da pomogne postići taj cilj, iako je samo kreiranje smjernica nedovoljno za potpuno prikazivanje problema. Mora postojati trajni proces primjene i provedbe smjernica koji uključuje edukaciju i nadopunjavanje. Uspješna implementacija smjernica zahtjeva udružene napore medicinskih profesionalaca kako bi se ostvario pun potencijal. Pristup hipertenziji može se razlikovati u pojedinim europskim zemljama. U nekim zemljama prevencija kardiovaskularnih bolesti, uključujući otkrivanje i kontrolu vodi se u primarnoj zdravstvenoj zaštiti pod nadzorom i odgovornošću liječnika opće medicine kao i predanih medicinskih sestara i drugih zdravstvenih djelatnika. U drugim zemljama specijalisti i bolnički liječnici su izrazitije uključeni. Stoga smjernice izdane od povjerenstava međunarodnih stručnjaka treba prilagoditi na nacionalnoj razini ovisno o lokalnoj kulturi, socioekonomskoj situaciji i organizaciji zdravstvene zaštite.

Široko prihvaćanje ovih smjernica od strane nacionalnih društava i liga za hipertenziju je preduvjet kako bi se implementiralo adekvatno rukovođeje u praksi i poboljšali rezultati liječenja. U tom kontekstu sadašnje smjernice su pripremljene u suradnji s *The Fourth Joint Task Force of European i Societies of Cardiovascular Disease Prevention*[71]. Njihove smjernice su dosljedne preporukama koje će biti objavljene u *Fourth Joint Task Force Guidelines* koje će biti isto objavljene 2007.godine. Također je važno što su i ESH i ESC obje dio platforme društava koja su zainteresirana za implementaciju prevencije kardiovaskularnih bolesti u kliničkoj praksi (u *The Joint Prevention Committee*). Sljedeći partneri u toj platformi su: 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 and International Society of Behavioural Medicine. Ta suradnja je ključna zbog toga što liječnici opće medicine radije prihvaćaju i koriste smjernice koje su donešene u suradnji s njima poznatim društvima.

Uspješna primjena i provedba smjernica zahtjeva spoznaju o postojanju prepreka između preporuka i prakse. Prva takva preporuka je znanje i prihvaćanje od strane liječnika. Stjecanje i usvajanje novog je otežano zbog činjenice što liječnici dobivaju veliki broj raznih smjernica od različitih znanstvenih udruga, lokalnih organizacija i zdravstvenih agencija i Pomutnju izazivaju i male razlike u preporukama koje stvaraju sumnju da se na neke smjernice utjecalo od strane stručnjaka koji su provodili istraživanja ili od starne

SAŽETAK 23 *Kako poboljšati ustrajnost i suradljivost tijekom liječenja hipertoničara*

- Obavijestiti i uputiti bolesnika o riziku hipertenzije i dobiti učinkovitog liječenja
- Osigurati jasne pismene i usmene upute o liječenju
- Prilagoditi liječenje bolesnikovom načinu života i potrebama
- Pojednostaviti liječenje mogućim smanjenjem broja lijekova, ako je to moguće
- Uključiti bolesnikovoga partnera i obitelj i obavijestiti ih o bolesti i planu liječenja
- Iskoristiti mogućnost kućnog samostalnog mjerenja tlaka i razviti strategije podsjećanja na uzimanje lijekova i mjerenje tlaka
- Veliku pažnju posvetiti nuspojavama (iako i neznajne) i biti spreman na pravovremeno mijenjanje doze lijeka ili vrstu, ako je potrebno
- Razgovarati s bolesnikom i informirati se o njegovim/njezinim problemima
- Osigurati pouzdan sustav potpore i pristupačne cijene liječenja

nekih vanjskih čimbenika kao što su farmaceutske tvrtke ili privatne/državne zdravstvene ustanove i osiguravatelji. Nadalje, liječnici su ispravno svjesni kako je njihov zadatak liječiti pojedinca koji su međusobno često vrlo različiti, a smjernice se bave općim medicinskim problemima. Taj aspekt pažljivo je razmotren kada su pripremane ESH/ESC smjernice 2003. godine [3], upravo izbor i odluka da one budu primarno obavijesne i minimalno preskriptivne bio je razlogom što su bile dobro prihvaćene. Taj stav je zadržan i kod pripreme ovih smjernica.

Prepreke primjeni i provedbi smjernica nisu prisutne samo kod zdravstvenih djelatnika, nego i kod bolesnika. Glavni problemi su pridržavanje promjenama načina života i dugoročno uzimanje raznih lijekova. Promjene načina života su često bile shvaćene kao propovijedanje, a ne kao pristup koji zaista treba primijeniti i provoditi. Shvaćaju se kao jeftina alternativa skupom liječenju lijekovima, no često je potreban uključiti stručnjake za promjene ponašanja što također povećava cijenu liječenja..

Osim liječnika i bolesnika, sustav zdravstvene zaštite sam po sebi može biti prepreka. Zaista, zdravstveni osiguravatelji ponekad pogrešno smatraju kako je liječenje hipertenzije nešto što se riješava i obavlja kroz pregled u trajanju od nekoliko minuta, te u tom skladu i vrednuju rad liječnika. Zdravstveni osiguravatelji često smjernice shvaćaju kao instrument pomoću kojeg će moći smanjiti troškove i ograničiti naknade za rad, te sredstva za pretrage. Zbog togaje nužno da oni koji kroje zdravstvenu politiku i svi odgovorni za funkcioniranje zdravstvenog sustava budu uključeni u planiranje i provedbu širokih preventivnih programa.

Odbor koji je pripremio ove smjernice je svjestan da izdavanje smjernica samo po sebi možda neće potaknuti promjene, ali mogu biti od pomoći kao dio sveobuhvatnije strategije preventivne medicine bazirane na dokazima (evidence-based), te može poslužiti kao:

- konsenzus između svih partnera uključenih u otkrivanje i kontrolu arterijske hipertenzije,
- temelj za edukaciju i trening,
- obrazac za osnivanje sličnih odbora na nacionalnoj razini, te da se prihvate smjernice u skladu s nacionalnom zdravstvenom politikom kao i dostupnim izvorima
- preporuka temeljena na znanstvenim dokazima kako bi se identificirao najbolju način kontrole hipertenzije
- dobar temelj za zdravstveno-ekonomske svrhe

LITERATURA

- 1 Guidelines Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/ International Society of Hypertension meeting. *J Hypertens* 1993; 11:905-918. GL
- 2 Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/ International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-183. GL
- 3 Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-1053. GL
- 4 Top 10 papers published. *The Scientist* 2005; 19:26. OS
- 5 ESH/ESC Hypertension Practice Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003; 21:1779-1786. GL
- 6 Simoons ML, van der Putten N, Wood D, Boersma E, Bassand JP. The Cardiology Information System: the need for data standards for integration of systems for patient care, registries and guidelines for clinical practice. *Eur Heart J* 2002; 23:1148-1152. GL
- 7 MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, 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 NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. 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.uk/bhfhprg. RV
- 13 Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571-1576. OS
- 14 Levy D, Larson MG, Vasani RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-1562. OS
- 15 Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326:381-386. OS
- 16 Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334:13-18. OS
- 17 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217-223. OS
- 18 Martiniuk AL, Lee CM, Lawes CM, Ueshima H, Suh I, Lam TH, Gu D, Feigin V, Jamrozik K, Ohkubo T, Woodward M, for the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration. Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region. *J Hypertens* 2007; 25:73-79. OS
- 19 Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289:2363-2369. OS
- 20 Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360:1347-1360. RV
- 21 Franklin SS. Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl 5):S29-S36. RV
- 22 Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetiere P, Guize L. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 673-680. OS
- 23 Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355:865- 872. MA
- 24 Darne B, Giererd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13:392-400. OS
- 25 Benetos A, Safar M, Rudnicki A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30:1410-1415. OS
- 26 Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, Gueyffier F, Boissel JP, INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002; 20:145-151. MA
- 27 Blacher J, Staessen JA, Giererd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160:1085-1089. MA
- 28 Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H, on behalf of the European Network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588-2605. GL
- 29 Pickering G. The nature of essential hypertension. *J & A. Churchill Ltd, London* 1961;1-151. RV
- 30 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, 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 Vasani RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287:1003-1010. OS
- 32 Vasani RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358:1682- 1686. OS
- 33 Vasani RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291-1297. OS
- 34 Mancia G, Grassi G. European, American and British Guidelines: similarities and differences. In: Black HR, Elliott WJ, editors. *Hypertension. A companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 571-575. RV
- 35 Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13 (Suppl 1): S3-S10. OS
- 36 Thomas F, Rudnicki A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001; 37:1256-1261. OS
- 37 Wei M, Mitchell BD, Haffner SM, Stern MP. Effects of cigarette smoking, diabetes, high cholesterol, and hypertension on all-cause mortality and cardiovascular disease mortality in Mexican Americans. *The San Antonio Heart Study. Am J Epidemiol* 1996; 144: 1058-1065. OS
- 38 Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988; 116:1713-1724. OS
- 39 Mancia G, Parati G, Borghi C, Ghironzi G, Andriani E, Marinelli L, Valentini M, Tessari F, Ambrosioni E. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. *J Hypertens* 2006; 24:837-843. OS
- 40 Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Friz HP, Grassi G, Giannattasio C, Sega R. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005; 45:1072-1077. OS
- 41 Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation* 2005; 112: 3384-3390. OS
- 42 Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relationship between baseline risk factors 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 JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24:1601-1610. GL
- 45 D'Agostino RBS, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286:180-187. OS
- 46 Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003. OS
- 47 World Health Organization/International Society of Hypertension. 2003 World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1983-1992. GL
- 48 Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull* 1971; 27: 37-42. RV

- 49 Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, 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 VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114:2850–2870. RV
- 51 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31–41
- 52 Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:84–93
- 53 Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Palmieri V, Gerds E, Smith G, Nieminen MS, Dahlof B, Ibsen H, Devereux RB. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE substudy. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 453–459. OS
- 54 Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113:664–670. OS
- 55 Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236–1241. OS
- 56 Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, Tangelder MJ, van Sambeek MH, van den Meiracker AH, Poldermans D. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006; 166:529–535. OS
- 57 Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlof B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350–2356. OS
- 58 Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlof B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45:198–202. OS
- 59 de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Albuminuria, a Therapeutic Target for Cardiovascular Protection in Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921–927. OS
- 60 Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Oikarinen L, Okin PM, LIFE Study Investigators. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006; 24:775–781. OS
- 61 Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, Porcellati C. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16:895–899. MA
- 62 Benetos A, 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 JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, de Leeuw PW, Jaaskivi M, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Parati G, Rodicio JL, Roman E, Sarti C, Tuomilehto J. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2313–2321. OS
- 64 Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J* 1987; 113:1489–1494. OS
- 65 Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Pessina AC, Ruilope LM, Zanchetti A. European Society of Hypertension Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006; 24:603–610. GL
- 66 Levy RL, White PD, Stroud WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945; 129:585–588. OS
- 67 King DE, Everett CJ, Mainous AG 3rd, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19:796–800. OS
- 68 Palatini P, Casiglia E, Pauletto P, Staessen J, Kaciroti N, Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension* 1997; 30:1267–1273. OS
- 69 Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Trevano FQ, Grassi G, Zanchetti A, Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49:40–47. OS
- 70 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937–952. OS
- 71 Fourth Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2007; in preparation. GL
- 72 Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53:96–104. OS
- 73 Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, Mancia G. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens* 1998; 16:1585–1592. OS
- 74 Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Masetti L, Panci G, Lumachi C, Giglio A, Bilo G, Caldara G, Lonati L, Orlandini S, Maracchi G, Mancia G, Gensini GF, Parati G. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006; 47:155–161. OS
- 75 O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. European Society of Hypertension Recommendations for Conventional, Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement. *J Hypertens* 2003; 21:821–848. GL
- 76 O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *Br Med J* 2001; 322:531–536. GL
- 77 Mancia G, Ombroni S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, Hogoma RP. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001; 19:1755–1763. OS
- 78 Mancia G, Ombroni S, Ravogli A, Parati G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. *Blood Press* 1995; 4: 148–156. OS
- 79 Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Ombroni 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 RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to anti-hypertensive therapy. *J Hypertens* 1997; 15:1493–1502. OS
- 81 Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Porcellati C, Rappelli A, Salvetti A, Trimarco B. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95:1464–1470. OS
- 82 Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; 29:22–29. OS
- 83 Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81:528–536. OS
- 84 Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Ombroni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001; 19:1981–1989. OS
- 85 Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1996; 55:S81–S84. OS
- 86 Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji II, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S, Abe K. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, Northern Japan. *Blood Press Monit* 1996; 1:251–254. OS
- 87 Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282:539–546. OS
- 88 Clement DL, DeBuzyere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *New Engl J Med* 2003; 348: 2407–2415. OS
- 89 Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005; 111:1777–1783. OS
- 90 Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens* 2004; 22: 1663–1666. OS
- 91 Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension* 2005; 46:156–161. OS
- 92 Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005; 19:801–807. OS
- 93 Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality. A population-based study. *Hypertension* 2005; 45:499–504. OS

- 94 Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension* 2005; 45:240–245. OS
- 95 Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. *New Engl J Med* 2006; 354:2368–2374. RV
- 96 Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31: 712–718. OS
- 97 Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertension* 1992; 10:385–391. OS
- 98 Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens* 1994; 12: 469–473. OS
- 99 Parati G, Pomidossi G, Casadei V, Mancia G. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985; 7:597–601. OS
- 100 Mancia G, Ombroni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8:311–315. OS
- 101 Staessen JA, Thijs L, Clement D, Davidson C, Fagard R, Lehtonen A, Mancia G, Palatini P, O'Brien ET, Parati G, Webster J, Amery A. Ambulatory blood pressure decreases on long-term placebo treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1994; 12:1035–1039. OS
- 102 O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2:397. RV
- 103 Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; 20:2183–2189. OS
- 104 Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24:793–801. OS
- 105 Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline. *The Ohasama Study. Hypertension* 2006; 47:149–154. OS
- 106 Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens* 2006; 19: 243–250. OS
- 107 Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol* 1992; 70:65–68. OS
- 108 Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, Selwyn AP. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987; 75: 395–400. OS
- 109 Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313:1315–1322. OS
- 110 Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29:992–996. MA
- 111 Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978; 1:795–797. OS
- 112 Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107: 1401–1406. OS
- 113 Mancia G, Zanchetti A. Cardiovascular regulation during sleep. In: Orem J, editor. *Handbook of Physiology during Sleep*. New York: Academic Press; 1980. pp. 1–55. RV
- 114 El-Tamimi H, Mansour M, Pepine CJ, Wargovich TJ, Chen H. Circadian variation in coronary tone in patients with stable angina. Protective role of the endothelium. *Circulation* 1995; 92: 3201–3205. OS
- 115 Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B, Somers V. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation* 2004; 109:2507–2510. OS
- 116 Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998; 32:965–971. OS
- 117 Weber MA. The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? *Am J Cardiol* 2002; 89:27A–33A. RV
- 118 Undar L, Turkyay C, Korkmaz L. Circadian variation in circulating platelet aggregates. *Ann Med* 1989; 21:429–433. OS
- 119 Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1133–1137. OS
- 120 Sander D, Kukla C, Klingelhoefer 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; in press. OS
- 123 Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Van Hoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991; 67:723–727. MA
- 124 Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995; 13:1377–1390. OS
- 125 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension* 1998; 32:255–259. OS
- 126 Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N, Satoh H, Abe K. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens* 1997; 10:798–803. OS
- 127 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Kikuya M, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998; 16:971–975. OS
- 128 Zarnke KB, Feagan BG, Mahon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens* 1997; 10: 58–67. OS
- 129 Pickering T, James GD, Boddie C, Hrasnfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259: 225–228. OS
- 130 Parati G, Ulian L, Santucci C, Ombroni 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 RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension. A 10-year follow-up study. *Circulation* 1998; 98:1892–1897. OS
- 136 Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, de Leeuw PW, Dobovisek J, Jaaskivi M, Leonetti G, O'Brien E, Palatini P, Parati G, Rodicio JL, Vanhanen H, Webster J. Response to antihypertensive treatment in older patients with sustained or nonsustained systolic hypertension. *Circulation* 2000; 102: 1139–1144. OS
- 137 Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291:1342–1349. OS
- 138 Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, Imai Y, Ohkubo T, Kario K. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 203–208. OS
- 139 Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. *Circulation* 2001; 104:1385–1392. OS
- 140 Wing LMH, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid C. Reverse white-coat hypertension in older hypertensives. *J Hypertens* 2002; 20: 639–644. OS
- 141 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 JA. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005; 45:493–498. OS
- 143 Mancia G, Parati G. Reactivity to physical and behavioral stress and blood pressure variability in hypertension. In: Julius S, Bassett DR. (editors). *Handbook of Hypertension. Vol 9. Behavioral Factors in Hypertension*. Elsevier Sci Publ; 1987. pp. 104–122. RV
- 144 Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine Position Stand: Exercise and Hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 533–553. GL
- 145 Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, Levy D. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 99:1831–1836. OS

- 146 Carroll D, Smith GD, Shipley MJ, Steptoe A, Brunner EJ, Marmot MG. Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10-year follow-up of men in the Whitehall II study. *Psychosom Med* 2001; 63:737–743. OS
- 147 Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Sidney S, Gardin JM, Oberman A. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1994; 7:234–241. CT
- 148 Fagard R, Staessen J, Amery A. Exercise blood pressure and target organ damage in essential hypertension. *J Hum 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 MS, Levy D, Anderson KM, Plehn JF. Is there a relationship between exercise systolic blood pressure response and left ventricular mass? *Ann Intern Med* 1992; 116:203–210. OS
- 151 Smith DHG, Neutel JM, Graettinger WF, Myers J, Froelicher VF, Weber MA. Impact of left ventricular hypertrophy on blood pressure responses to exercise. *Am J Cardiol* 1992; 69:225–228. OS
- 152 Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Relation of left ventricular mass and filling to exercise blood pressure and rest blood pressure. *Am J Cardiol* 1995; 75:53–57. OS
- 153 Markovitz JH, Raczynski JM, Lewis CE, Flack J, Chesney M, Chettur V, Hardin JM, Johnson E. Lack of independent relationships between left ventricular mass and cardiovascular reactivity to physical and psychological stress in the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1996; 9:915–923. OS
- 154 Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Should exercise blood pressure be measured in clinical practice? *J Hypertens* 1998; 16: 1215–1217. RV
- 155 Kokkinos P, Pittaras A, Narayan P, Faselis C, Singh S, Manolis A. Exercise capacity and blood pressure associations with left ventricular mass in hypertensive individuals. *Hypertension* 2007; 49:55–61. OS
- 156 Al'Absi M, Devereux RB, Lewis CE, Kitzman DW, Rao DC, Hopkins P, Markovitz J, Arnett DK. Blood pressure responses to acute stress and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2002; 89:536–540. OS
- 157 Rostrup M, Smith G, Björnstad H, Westheim A, Stokland O, Eide I. Left ventricular mass and cardiovascular reactivity in young men. *Hypertension* 1994; 23 (Suppl 1):I168–I171. OS
- 158 Al'Absi M, Devereux RB, Rao DC, Kitzman D, Oberman A, Hopkins P, Arnett DK. Blood pressure stress reactivity and left ventricular mass in a random community sample of African-American and Caucasian men and women. *Am J Cardiol* 2006; 97:240–244. OS
- 159 Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension* 1996; 28:31–36. OS
- 160 Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J Hypertens* 2001; 19:1343–1348. OS
- 161 Palatini P. Exaggerated blood pressure response to exercise: pathophysiologic mechanisms and clinical relevance. *J Sports Med Phys Fitness* 1998; 38:1–9. OS
- 162 O'Rourke MF. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification. In Safar ME, O'Rourke MF (editors), *Arterial stiffness in hypertension*. Handbook of Hypertension. Elsevier; 2006. Vol 23. pp. 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 CH, Nevo E, Fetich B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95:1827–1836
- 165 Hope SA, Tay DB, Meredith IT, Cameron JD. Use of arterial transfer functions for the derivation of aortic waveform characteristics. *J Hypertens* 2003; 21:1299–1305
- 166 Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M, CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee 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 CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; 19:214–219. RT
- 168 Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Bergh G, Betteridge J, de Boer MJ, 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 PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103:1813–1818. OS
- 170 Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasani RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631–2639. OS
- 171 Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–397. OS
- 172 Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108:414–419. OS
- 173 Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004; 22:1597–1604. OS
- 174 Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1871–1878. RV
- 175 Melander O. Genetic factors in hypertension—what is known and what does it mean? *Blood Press* 2001; 10:254–270. RV
- 176 Cadman PE, O'Connor DT. Pharmacogenomics of hypertension. *Current Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12:61–70. RV
- 177 Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104:545–556. RV
- 178 Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35:898–903. OS
- 179 De Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, 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 MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154–2169. GL
- 181 Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkova A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S, HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421–426. OS
- 182 Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn SM, Aurup P. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139:901–906. OS
- 183 Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, Bouter LM, Stehouwer CD. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:617–624. OS
- 184 Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1325–1333. OS
- 185 Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE, 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(Suppl 1):S16–S33. RV
- 187 Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90:1786–1793. OS
- 188 Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561–1566. OS
- 189 Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345–352. OS
- 190 Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 (suppl II):II56–II65. OS
- 191 Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96:1432–1437. OS
- 192 Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262–269. OS
- 193 O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial

- infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14–22. OS
- 194 Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20:1307–1314. OS
- 195 Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlof B, LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292: 2343–2349. OS
- 196 Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Leonetti G, Sarti C, Tuomilehto J, Webster J, Yodanis Y, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. *Hypertension* 2004; 44:459–464. OS
- 197 La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107:565–570. OS
- 198 Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rohnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164–171. OS
- 199 Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ, for the Multicentre Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256–262. OS
- 200 Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63:1391–1398. OS
- 201 Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450–458. OS
- 202 Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography. European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7:79–108. GL
- 203 Jennings G, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. In: Hansson L, Birkenhager WH (editors). *Handbook of Hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997. Vol 18. pp. 184–223. RV
- 204 Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43: 731–738. OS
- 205 De Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996; 93: 259–265. OS
- 206 Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1042–1048. OS
- 207 Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ, Task Force for the Diagnosis 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 KO, Burggraf GW, Abiose AK, Malik PG. Validity of revised Doppler echocardiographic algorithms and composite clinical and angiographic data in diagnosis of diastolic dysfunction. *Echocardiography* 2006; 23:817–828. OS
- 209 Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden RA, Roger VL. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006; 296:2209–2216. OS
- 210 Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Chiariello N, Leonetti G, Mancia G, Pessina AC, Rizzoni P, Salvetti A, Trimarco B, Volpe M. Left ventricular diastolic dysfunction in a cohort of hypertensive patients attending hospital outpatient clinics in Italy, the APROS-DIADYS project. *J Hypertension* 2006; 24(suppl 6):41 (abstract). OS
- 211 Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients ≥ 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol* 2004; 93: 54–58. OS
- 212 Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289:194–202. OS
- 213 Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults. The Strong Heart Study. *Circulation* 2002; 105: 1928–1933. OS
- 214 Laukkanen JA, Kurl S, Eranen J, Huttunen M, Salonen JT. Left atrium size and the risk of cardiovascular death in middle-aged men. *Arch Intern Med* 2005; 165:1788–1793. OS
- 215 Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41: 218–223. OS
- 216 Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, Liu JE, Best LG, Lee ET, Roman MJ, Devereux RB. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J* 2006; 151:412–418. OS
- 217 Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, Weber KT. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10:657–664. OS
- 218 Hoyt RM, Skorton DJ, Collins SM, Melton HE. Ultrasonic backscatter and collagen in normal ventricular myocardium. *Circulation* 1984; 69: 775–782. OS
- 219 Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Diez J, Lopez B, Dahlof B, Nicholls MG, Smith RD, Gilles L, Magrini F, Zanchetti A. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004; 110:552–557. RT
- 220 Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P, European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106:2422–2427. RT
- 221 Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Tang R, Hollweck R, Mancia G, Eckes L, Micheli D, ELSA Investigators. Absolute and relative changes in carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaques during long-term antihypertensive treatment: further results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2004; 22:1201–1212. RT
- 222 Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16:1667–1676. RT
- 223 Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344:1608–1621. RV
- 224 Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993; 270:465–469. OS
- 225 McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991; 87:119–128. OS
- 226 Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ, Wolfson SK, Kuller LH. The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:523–530. OS
- 227 Burek KA, Sutton-Tyrrell K, Brooks MM, Naydeck B, Keller N, Sellers MA, Roubin G, Jandova R, Rihal CS. Prognostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:716–721. OS
- 228 Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107:2864–2869. RV
- 229 Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34:1203–1206. OS
- 230 Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacombe P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39:10–15. OS
- 231 Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertension* 2001; 19:921–930. OS
- 232 Korsgaard N, Aalkjaer C, Heagerty AM, Izzard AS, Mulvany MJ. Histology of subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension. *Hypertension* 1993; 22:523–526
- 233 Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A, Girelli A, Rodella L, Bianchi R, Sleiman I, Agabiti-Rosei E. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001; 103:1238–1244
- 234 Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 2002; 106:3037–3043. OS
- 235 Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, Castellano M, Miclini M, Agabiti-Rosei E. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2230–2235

- 236 Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003; 349:465–473. RV
- 237 Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104:2673–2678. OS
- 238 Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106:653–665. OS
- 239 Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002; 20:1671–1674. RV
- 240 Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Bohm M, Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005; 353:999–1007. OS
- 241 Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473–2483
- 242 Moe S, Druke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67:2089–2100. GL
- 243 Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, Seliger SL, Kestenbaum B, Psaty B, Tracy RP, Siscovick DS. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006; 145: 237–246. OS
- 244 Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214–2219. OS
- 245 Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; 335:1682–1683. RV
- 246 Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:962–967. RV
- 247 Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002; 20:353–355. RV
- 248 Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969–975. OS
- 249 Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, Larochelle P, McInnes GT, Mallion JM, 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 LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218–225. RT
- 251 De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, Leonetti G, Nachev C, Petrie JC, Rodicio JL, Rosenfeld JJ, Sarti C, Staessen JA. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2213–2222. OS
- 252 Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004; 22:1635–1639. RV
- 253 Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber MA, Franklin S, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T, ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144: 172–180. OS
- 254 Keith NH, Wagener HP, Barker MW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197: 332–343. OS
- 255 Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, Corti C, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital Heart J* 2001; 2: 702–706. OS
- 256 Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989; 1:1103–1106. OS
- 257 Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, Cardozo SE, Moreira FC, Wainstein MV, Moreira WD, Moreira LB. Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. *J Hum Hypertens* 1995; 9:547–551. OS
- 258 Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002; 287: 1153–1159. OS
- 259 Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH, ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001; 358:1134–1140. OS
- 260 Martinez-Perez ME, Hughes AD, Stanton AV, Thom SA, Chapman N, Bha-rath AA, Parker KH. Retinal vascular tree morphology: a semi-automatic quantification. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002; 49: 912–917
- 261 Hughes AD, Martinez-Perez E, Jabbar AS, Hassan A, Witt NW, Mistry PD, Chapman N, Stanton AV, Beevers G, Pedrinelli R, Parker KH, Thom SA. Quantification of topological changes in retinal vascular architecture in essential and malignant hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 889–894
- 262 Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* 1999; 34: 655–658. OS
- 263 Noon JP, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV, Watt GC. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest* 1997; 99:1873–1879. OS
- 264 Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, Anton-Culver H, O'Leary DH. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1997; 28: 1158–1164. OS
- 265 Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, Tyroler HA. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC Study. *Stroke* 1996; 27: 2262–2270. OS
- 266 Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002; 33:21–25. OS
- 267 Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27:1274–1282. OS
- 268 Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 2004; 61:1531–1534. OS
- 269 Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2000; 31:1126–1129. OS
- 270 Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure 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 LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274:1846–1851. OS
- 273 Mancia G. Role of outcome trials in providing information on antihypertensive treatment: importance and limitations. *Am J Hypertens* 2006; 19:1–7. RV
- 274 Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J Hypertens* 2005; 23:1113–1120. RV
- 275 Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kopalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH, Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162:2046–2052. CT
- 276 Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kopalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH, Systolic Hypertension in Europe Investigators. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens* 2004; 22:847–857. CT
- 277 Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134:629–636. CT
- 278 Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; 202:1026–1034. RT
- 279 Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council. *BMJ* 1985; 291:97–104. RT
- 280 SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3255–3264. RT
- 281 Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281–1285. RT
- 282 Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyterre M, De Schaepe-dryver A, Dollery C, Fagard R, Forette F. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1:1349–1354. RT

- 283 PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041. RT
- 284 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollyer CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–764. RT
- 285 Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, Ghadirian P, LeLorier J, Hamet P. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 16:1237–1245. CT
- 286 Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1823–1829. CT
- 287 Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J* 1986; 293:1145–1151. RT
- 288 MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992; 304:405–412. RT
- 289 PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Chin Med J* 1995; 108:710–717. RT
- 290 Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med* 1980; 69:725–732. RT
- 291 Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980; 1:1261–1267. RT
- 292 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362:1527–1535. MA
- 293 Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21:1055–1076. MA
- 294 Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865–872. MA
- 295 Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Perry M, Prineas R, Schron E. The effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 1997; 126:761–767. MA
- 296 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165:1410–1419. MA
- 297 Bradley HA, Wysong CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006; 24:2131–2141. MA
- 298 Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000; 356:1955–1964
- 299 Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med* 2004; 141:614–627. MA
- 300 The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145–153. RT
- 301 Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23:2157–2172. RT
- 302 The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782–788. RT
- 303 Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarsen A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S, A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:849–857. RT
- 304 Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA, ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005; 23:641–648. CT
- 305 Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ, CAMELOT Investigators. Effect of anti-hypertensive 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 BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861–869. RT
- 309 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851–860. RT
- 310 Pourdjabbar A, Lapointe N, Rouleau J-L. Angiotensin receptor blockers: Powerful evidence with cardiovascular outcomes? *Can J Cardiol* 2002; 18 (Suppl A):7A–14A. MA
- 311 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755–1762. RT
- 312 Hypertension Detection 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 LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353:611–616. RT
- 314 Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new 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 SE, Lindholm LH, Svvertens JO, Lanke J, de Faire U, Dahlof B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356:359–365. RT
- 316 UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317:713–720. RT
- 317 Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, Charleston J, Cheek D, Cleveland W, Douglas JG, Douglas M, Dowie D, Faulkner M, Gabriel A, Gassman J, Greene T, Hall Y, Hebert L, Hiremath L, Jamerson K, Johnson CJ, Kopple J, Kusek J, Lash J, Lea J, Lewis JB, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Miller ER 3rd, Norris K, O'Connor D, Ojo A, Phillips RA, Pogue V, Rahman M, Randall OS, Rostand S, Schulman G, Smith W, Thornley-Brown D, Tisher CC, Toto RD, Wright JT Jr, Xu S, African American Study of Kidney Disease 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 JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG, 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 RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002; 61:1086–1097. RT
- 320 Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin independent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338:645–652. RT
- 321 Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruijlope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356:366–372. RT
- 322 The ALLHAT Officers 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 HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH Jr, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ, CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289:2073–2082. RT
- 324 Malacco E, Mancía G, Rappelli A, Menotti A, Zuccaro MS, Coppini A, SHELL Investigators. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press* 2003; 12:160–167. RT
- 325 NICS Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. *Hypertension*. 1999; 34:1129–1133. RT
- 326 Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, Origasa H, Iimura O, Ishii M, Saruta T, Arakawa K, Hosoda S, Kawai C, Japan Multicenter Investigation 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 LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ, Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:583–592. RT
- 328 Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, Staessen JA, Porcellati C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46:386–392. 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 Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906. RT
- 331 Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancía G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW, INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805–2816. RT
- 332 Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995–1003. RT
- 333 Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammerns F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC, 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, Dahlöf B, Shimizu M, Ikekawa K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N for the Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431–1439. RT.
- 335 Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A, VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031. RT
- 336 Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *Br Med J* 2004; 329:1248–1249. RV
- 337 Volpe M, Mancía G, Trimarco B. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction: the importance of dosage. *J Hypertens* 2006; 24:1681–1682. RV
- 338 Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005; 26:2381–2386. MA
- 339 Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, Hilbrich L, Pogue J, Schumacher H, ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, 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 MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM, Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893–1896. RT
- 342 Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingner GH, Neaton J, Sharma D, Thyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355:1582–1587. RT
- 343 Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:1545–1553. MA
- 344 Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS. June 2006. www.nice.org.uk/CG034. GL
- 345 McInnes GT, Kjeldsen SE. Never mind the quality, feel the width—ALLHAT revisited. *Blood Press* 2004; 13:330–334. RV
- 346 Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, Haywood LJ, Leenen FH, Margolis KL, Papademetriou V, Probstfield JL, Whelton PK, Habib GB, ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005; 293: 1595–1608. CT
- 347 Cuspidi C, Muesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E, Magnani B, Zanchetti A, CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20:2293–2300. RT
- 348 Jennings GL, McMullen JR. Left ventricular hypertrophy: Beyond the image and defining human cardiac phenotype in hypertension. *J Hypertens* 2007; in press. RV
- 349 Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115:41–46. MA
- 350 Terpstra WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van den Veur E, Schuurman FH, Meyboom-de Jong B, Crijns HJ. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19:303–309. RT
- 351 Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, de Simone G, Walker JF, Hahn RT, Dahlöf 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 LM, Cuspidi C, Macca G, Verschuren J, Kerselaers W. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study. *J Hypertens* 2001; 19(suppl 2): S92 (abstract). RT
- 353 Agabiti-Rosei E, Trimarco B, Muesan ML, Reid J, Salvetti A, Tang R, Hennig M, Baurecht H, Parati G, Mancía G, Zanchetti A, ELSA Echocardiographic Substudy Group. Cardiac structural and functional changes during long-term antihypertensive treatment with lacidipine and atenolol in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2005; 23:1091–1098. CT
- 354 Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98: 2037–2042. RT
- 355 Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, Müller-Brunotte R, Nyström F, Ohman KP, Osbakken MD, Ostergren J. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001; 19:1167–1176. RT
- 356 Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, Aurup P, Smith RD, Johansson M, For the REGAAL Study Investigators. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; 20:1855–1864. RT
- 357 Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris KE, Edelman JM, Wachtell K. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004; 110:1456–1462. RT
- 358 De Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF, O'Brien E, Rahn KH, Trimarco B, Romero R, De Leeuw PW, Hitzberger G, Battagay E, Duprez D, Sever P, Safar ME. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated

- with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens* 2004; 17: 660-667. RT
- 359 Dahlöf B, Gosse P, Gueret P, Dubourg O, de Simone G, Schmieder R, Karpov Y, Garcia-Puig J, Matos L, De Leeuw PW, Degaute JP, Magometschnigg D, The PICXEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005; 23: 2063-2070. RT
- 360 De Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME, REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/ indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004; 22:1623-1630. RT
- 361 Pitt B, Reichel N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, Kleiman J, Krause S, Burns D, Williams GH. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108:1831-1838. RT
- 362 Galzerano D, Tammaro P, del Visco L, Lama D, Galzerano A, Breglio R, Tuccillo B, Paolisso G, Capogrosso P. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens* 2005; 18:1563-1569. RT
- 363 Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, de Leeuw PW, Palma-Gamiz JL, Pessina A, Motz W, Degaute JP, Chastang C. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5mg versus enalapril 20mg; the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18:1465-1475. RT
- 364 Muijsan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13:1091-1095. OS
- 365 Koren MJ, Ulin RJ, Koren AT, Laragh JH, Devereux RB. Left ventricular mass change during treatment and outcome in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15:1021-1028. OS
- 366 Cuspidi C, Ciulla M, Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:20-23. RV
- 367 Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Cuspidi C, Muijsan ML, Salvetti M, Agabiti-Rosei E, Magrini F, Zanchetti A. Effects of the angiotensin receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor Enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*. 2005; 23 (suppl 2): S381 (abstract). RT
- 368 Christensen MK, Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Winberg N, Devereux RB, Kjeldsen SE, Hildebrandt P, Rokkedal J, Ibsen H. Does long-term losartan- vs atenolol-based antihypertensive treatment influence collagen markers differently in hypertensive patients? A LIFE substudy. *Blood Press* 2006; 15:198-206. CT
- 369 Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004; 22:1597-1604. OS
- 370 Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Dahlöf 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 MP, Klingbeil AU, Delles C, Ludwig M, Kolloch RE, Krekler M, Stumpe KO, Schmieder RE. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the CardioVascular Irbesartan Project. *Hypertension* 2004; 44: 61-66. RT
- 372 Havranek EP, Esler A, Estacio RO, Mehler PS, Schrier RW. Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial. Differential effects of antihypertensive agents on electrocardiographic voltage: results from the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. *Am Heart J* 2003; 145:993-998. RT
- 373 Muller-Brunotte R, Edner M, Malmqvist K, Kahan T. Irbesartan and atenolol improve diastolic function in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005; 23:633-640. RT
- 374 Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005; 23:1589-1595. OS
- 375 Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, Dahlöf B, Devereux RB. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007; 49:311-316. OS
- 376 Aksnes TA, Flaa A, Strand A, Kjeldsen SE. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure. *J Hypertens* 2007; 25:15-23. RV
- 377 Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Horneft B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:712-719. RT
- 378 Schmieder R, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua T. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensinIIreceptor blockade: the VALUE-trial. *JHypertens* 2006; 24:S3 (abstract). RT
- 379 Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107:2926-2931. RT
- 380 Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S, CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152:86-92. RT
- 381 Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cere E, Tognoni G, Cohn JN, Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149:548-557. RT
- 382 Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, 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 AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective 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 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 JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safar M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006; 37:1933-1940. MA
- 387 MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, Hart H, Scott J, White H. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:438-443. RT
- 388 Asselbergs FW, van Roon AR, Hillege HL, de Jong RE, Gans ROB, Smit AJ, van Gilst WH, on behalf of the PREVENT IT Investigators; PREVENT IT Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria. *Stroke* 2005; 36:649-653. RT
- 389 Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103:1721-1726. RT
- 390 Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, Ventura A, Baggio G, Sampietri L, Rubba P, Sperti G, Magni A, on behalf of PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS-a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35:2807-2812. RT
- 391 Simon A, Gariepy J, Moyses D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103:2949-2954. CT
- 392 Terpstra WF, May JF, Smit AJ, Graeff PA, Meyboom-de Jong B, Crijns HJ. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens* 2004; 22:1309-1316. RT
- 393 Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102:1503-1510. RT
- 394 Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris CI, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Bosch J, Riley WA, Teo KK. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E SECURE). *Circulation* 2001; 103:919-925. CT
- 395 Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, Kappagoda T, Rocco MV, SchnaperHW, Sowers JR, Bond MG. Final outcome results of the Multicenter Irasidipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276:785-791. RT
- 396 Ciulla MM, Paliotti R, Ferrero S, Vandoni P, Magrini F, Zanchetti A. Assessment of carotid plaque composition in hypertensive patients by ultrasonic tissue characterization: a validation study. *J Hypertens* 2002; 20:1589-1596
- 397 Paliotti R, Ciulla MM, Hennig M, Tang R, Bond MG, Mancia G, Magrini F, Zanchetti A. Carotid wall composition in hypertensive patients after 4-year treatment with lacidipine or atenolol: an 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 RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME, REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38:922–926. RT
- 401 Rajzer M, 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 CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006;19:214–219. RT
- 404 Staessen JA, Richart T, Birkenhager WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension* 2007; 49:389–400. RV
- 405 Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besancon V, Bousser MG, Guillon P, MacMahon S, Mazoyer B, Neal B, Woodward M, Tzourio-Mazoyer N, Tzourio C, PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005; 112:1644–1650. CT
- 406 Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens* 2006; 24:1907–1914. MA
- 407 Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girend X, Laks T, Lilov E, Moiseyev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Lancet* 1998; 352:1347–1351. RT
- 408 Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A, SCOPE Study Group. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens* 2005; 18:1052–1059. RT
- 409 Goldstein G, Materson BJ, Cushman WC, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA, Talmers FN, White TJ, Nunn S, Chapman RH. Treatment of hypertension in the elderly: II. Cognitive and behavioral function. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension* 1990; 15:361–369. RT
- 410 McCorvey E Jr, Wright JT Jr, Culbert JP, McKenney JM, Proctor JD, Annett MP. Effect of hydrochlorothiazide, enalapril, and propranolol on quality of life and cognitive and motor function in hypertensive patients. *Clin Pharm* 1993; 12:300–305. RT
- 411 Leonetti G, Salvetti A. Effects of cilazapril and nitrendipine on blood pressure, mood, sleep, and cognitive function in elderly hypertensive patients: an Italian multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Suppl 3):S73–77. RT
- 412 Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ. The effects of antihypertensive treatment on cognitive function: results from the HOPE study. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:411–415. CT
- 413 Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, Pasotti C, Poletti L, Rinaldi A, Preti P. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59: 863–868. RT
- 414 Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996; 312:801–805. CT
- 415 Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026–2033. MA
- 416 De Zeeuw D, Lewis EJ, Remuzzi G, Brenner BM, Cooper ME. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet* 2006; 367:899–900
- 417 Mann JF, Ritz E, Kunz R. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet* 2006; 367:900
- 418 Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; 20: 2099–2110. RV
- 419 Karalliedde J, Viberti G. Evidence for renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension and diabetes. *J Hum Hypertens* 2006; 20:239–253. RT
- 420 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(5 Suppl 1): S1–290. GL
- 421 Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2426–2439. CT
- 422 Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl.2):B54–B64. RT
- 423 Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2006; 19:1241–1248. RT
- 424 Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, Lesti M, Peticucci E, Chakarski IN, Leonardis D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G, REIN-2 Study Group; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365:939–946. RT
- 425 Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, Esmatjes E, Gilbert RE, Hunsicker LG, de Faria JB, Mangili R, Moore J Jr, Reisin E, Ritz E, Schernthaner G, Spitalowitz S, Tindall H, Rodby RA, Lewis EJ. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3027–3037. CT
- 426 Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS, AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:244–252. MA
- 427 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. *UKPDS38. BMJ* 1998; 317:703–713. RT
- 428 Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253–259. RT
- 429 Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Br Med J* 2000; 321: 412–429. OS
- 430 Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate 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 JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, Yusuf S, HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:936–942. RT
- 432 Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G, Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351:1941–1951. RT
- 433 Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G, Widimsky J, Sareli P, Taton J, Rull J, Erdogan G, De Leeuw PW, Ribeiro A, Sanchez R, Mechmeche R, Nolan J, Sirotiakova J, Hamani A, Scheen A, Hess B, Luger A, Thomas SM, Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: Preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41:1063–1071. RT
- 434 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:1456–1462. RT
- 435 Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870–878. RT
- 436 Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70: 536–542. RT
- 437 Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, de Leeuw PW, Leonetti G, Nachev C, Rodicio JL, Tuomilehto J, Fagard R, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens* 2001; 19: 511–519. RT
- 438 Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber M, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165:936–946. CT
- 439 Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study 1. *Acta Diabetol* 2005; 42 (Suppl 1):S42–S49. RT

- 440 Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Snapinn SM, Wan Y, Lyle PA. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006; 29: 595–600. CT
- 441 Viberti G, Wheelodn NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106:672–678. RT
- 442 Vogt L, Navis G, Koster J, Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D, on behalf of the Angiotensin II Receptor Antagonist Telmisartan Micardis in Isolated Systolic Hypertension (ARAMIS) Study Group. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2005; 23: 2055–2061. RT
- 443 White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, Weber MA. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41:1021–1026. RT
- 444 Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapolla A, Fioretto P, Crepaldi G. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17: 259–266. RT
- 445 Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, Moyses V, Scheen A, Ionescu-Tirgoviste C, Saldanha MH, Halabe A, Williams B, Mion Junior D, Ruiz M, Hermansen K, Tuomilehto J, Finizola B, Gallois Y, Amoyuel P, Ollivier JP, Asmar R. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22:1613–1622. RT
- 446 Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124. RT
- 447 Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:597–601. RT
- 448 Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J* 2000; 321:1440–1444. RT
- 449 Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, Helleberg K, Mogensen CE. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005; 28:273–277. RT
- 450 MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:8–20. MA
- 451 Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; 68:1190–1198. RT
- 452 Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a doubleblind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3038–3045. RT
- 453 Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J* 1991; 121:1268–1273. OS
- 454 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other 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 Mancia 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 RA, Randall O, Rostand S, Sherer S, Toto RD, Wright JT Jr, Wang X, Greene T, Appel LJ, Lewis J, AASK Study Group. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:739–751. RT
- 457 Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21:1563–1574. RT
- 458 Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22:1453–1458. MA
- 459 Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR, SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95:29–35. CT
- 460 Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:201–207. MA
- 461 Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E; Studies of Left Ventricular Dysfunction. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:705–708. RT
- 462 Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbuttel BH, Zinman B, HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286:1882–1885. RT
- 463 Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362:759–766. RT
- 464 DREAM Trial Investigators; Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanas F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355:1551–1562. RT
- 465 Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, Pearson TA, Wylie-Rosett J. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation* 2002; 105:132–137. RV
- 466 Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33:1130–1134. OS
- 467 Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *Br Med J* 2003; 326:681. OS
- 468 Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L, Intervention Trial Research group. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care* 2003; 26:848–854. CT
- 469 Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, Norgioli S, Bracco C, Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43:963–969. OS
- 470 Almgren T, Willemsen O, Samuelsson O, Himmelmann A, Rosengren A, Anderson OK. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from 20 years follow up. *J Hypertens* 2007; in press. OS
- 471 Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272–298. MA
- 472 Sever PS, Poulter NR, 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 RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:281–287. OS
- 474 The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Int Med* 2001; 134:370–379. MA
- 475 Parving HH, Hommel E, Jensen BR, Hansen HP. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001; 60:228–234. OS
- 476 Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, Black HR, Grimm RH Jr, Messerli FH, Oparil S, Schork MA, Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354:1685–1697. RT
- 477 Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363:2049–2051. CT
- 478 Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S, Kolloch RE, Benetos A, Mancia G, Coca A, Cooper-DeHoff RM, Handberg E, Gaxiola E, Sleight P, Conti CR, Hewkin AC, Tavazzi L, INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:547–551. OS
- 479 Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated 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, Waecher B, Wedel H, HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; 21:797–804. CT
- 482 Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med Journal* 1999; 318:1730–1737. MA

- 483 Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1529–1538. MA
- 484 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 FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144:884–893. OS
- 487 Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP, INDANA Project Steering Committee. Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002; 136:438–448. MA
- 488 Samuelsson OG, Wilhelmson LW, Pennert KM, Wedel H, Berglund GL. The J-shaped relationship between coronary heart disease and achieved blood pressure level in treated hypertension: further analyses of 12 years of follow-up of treated hypertensives in the Primary Prevention Trial in Gothenburg, Sweden. *J Hypertens* 1990; 8:547–555. OS
- 489 Cruickshank JM, Pennert K, Sorman AE, Thorp JM, Zacharias FM, Zacharias FJ. Low mortality from all causes, including myocardial infarction, in well-controlled hypertensives treated with a beta-blocker plus other antihypertensives. *J Hypertens* 1987; 5:489–498. OS
- 490 Staessen J, Bulpitt C, Clement D, De Leeuw P, Fagard R, Fletcher A, Forette F, Leonetti G, Nissinen A, O'Malley K. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Br Med J* 1989; 298:1552–1556. CT
- 491 Bonet S, Agusti A, Arnau JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, Laporte JR. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a metaanalysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000; 160:621–627. MA
- 492 Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20:1461–1464. RV
- 493 Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, Wagener G, Ruilope LM, INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or C-amilozide 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 (Suppl 3):S33–S40. RV
- 495 Schulzer M, Mancini GB. 'Unqualified success' and 'unmitigated failure': number-needed-to-treat-related concepts for assessing treatment efficacy in the presence of treatment-induced adverse events. *Int J Epidemiol* 1996; 25:704–712. RV
- 496 Zanchetti A, Mancia G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. *J Hypertens* 1996; 14:809–811. RV
- 497 Zanchetti A, Hansson L, Menard J, Leonetti G, Rahn KH, Warnold I, Wedel H. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001; 19:819–825. OS
- 498 Zanchetti A. Costs of implementing recommendations on hypertension management given in recent guidelines. *J Hypertens* 2003; 21:2207–2209. RV
- 499 Moser M. Are lifestyle interventions in the management of hypertension effective? How long should you wait before starting specific medical therapy? An ongoing debate. *J Clin Hypertens* 2005; 7:324–326. RV
- 500 Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook SW, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hypertens* 2006; 24:215–233.
- 501 Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002; 288:2880–2883
- 502 Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992; 10:495–499
- 503 Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A. Mancia G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994; 90:248–253
- 504 Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, Somers VK. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998; 98:528–534
- 505 Seltzer CC. Effect of smoking on blood pressure. *Am Heart J* 1974; 87:558–564
- 506 Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, Gattobigio R, Sacchi N, Porcellati C. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13:1209–1215. OS
- 507 Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA* 1991; 265:2226–2228. OS
- 508 Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Blood Press Monit* 2000; 5:271–274
- 509 Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Predictors of 7-year changes in exercise blood pressure: effects of smoking, physical fitness and pulmonary function. *J Hypertens* 1997; 15:245–249. OS
- 510 Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001; 37:187–193. OS
- 511 Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press* 1996; 5: 71–77. RV
- 512 Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1994; 309:901–911. OS
- 513 Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985; 313:1511–1514. OS
- 514 Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 326:1406–1416
- 515 Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000; 160:939–944. MA
- 516 Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, Tosteson AN, Goldman L. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. *Circulation* 1991; 83:1194–1201. OS
- 517 Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343:139–142. MA
- 518 Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, Silagy C, van Spiegel PI, Astbury C, Hider A, Sweet R. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003; 24:946–955. RT
- 519 Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, Reeves KR. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006; 166:1561–1568. RT
- 520 Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Br Med J* 1997; 315:973–980. RV
- 521 Stranges S, Bonner MR, Fucci F, Cummings KM, Freudenheim JL, Dorn JM, Muti P, Giovino GA, Hyland A, Trevisan M. Lifetime cumulative exposure to secondhand smoke and risk of myocardial infarction in never smokers: results from the Western New York health study, 1995–2001. *Arch Intern Med* 2006; 166:1961–1967. OS
- 522 Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br Med J* 1999; 319:1523–1528. MA
- 523 Fillmore KM, Kerr WC, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: Systematic error in prospective studies. *Addiction Research & Theory* 2006; 14:101–132. RV
- 524 Puddey IB, Beilin LJ, Rakie V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997; 2: 159–170. RV
- 525 Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996; 27:1033–1039. OS
- 526 Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; 1:647–651. RT
- 527 Law MR. Epidemiologic evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997; 10 (Suppl 5):S42–S45. RV
- 528 Joint WHO/FAO Expert report on diet, nutrition and the prevention of chronic disease. Executive Summary. www.who.int. RV
- 529 Cutler JA, Follman D, Alexander PS. Randomized controlled trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (Suppl 2):S643–S651. MA
- 530 Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 279:1383–1391. MA
- 531 He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; 42:1093–1099. RV
- 532 Robertson JJJ. Dietary salt and hypertension: a scientific issue or a matter of faith? *J Eval Clin Pract* 2003; 9:1–22. RV
- 533 Australian National Health 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 FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Importance of the renin system for determining blood pressure fall with acute salt restriction in hypertensive and normotensive whites. *Hypertension* 2001; 38:321–325. OS
- 535 Grassi G, Dell'Oro R, Seravalle G, Foglia G, Quarti Trevano F, Mancia G. Short- and long-term neuroadrenergic effects of moderate dietary sodium restriction in essential hypertension. *Circulation* 2002; 106:1957–1961

- 536 Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Bolla G, Mancia G. Baro-reflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension. *Hypertension* 1997; 29:802-807.
- 537 Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM, American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006; 47:296-308. GL
- 538 Otten J, Pitzel Helliwig J, Meyers LD. The dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements.. Washington DC: National Academies Press; 2006. RV
- 539 Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344:3-10. RT
- 540 Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; 88:523-533. MA
- 541 Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; 20:1493-1499. MA
- 542 Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993; 153:1429-1438. MA
- 543 He J, Whelton PK. Effect of dietary fiber and protein intake on blood pressure: a review of epidemiologic evidence. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21:785-796. RV
- 544 He J, Streiffer RH, Muntner P, Krousel-Wood MA, Whelton PK. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2004; 22:73-80. RT
- 545 Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 1999; 12:84-92. MA
- 546 Jee SH, Miller ER 3rd, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002; 15:691-696. MA
- 547 Visvanathan R, Chen R, Horowitz M, Chapman I. Blood pressure responses in healthy older people to 50g carbohydrate drinks with differing glycaemic effects. *Br J Nutr* 2004; 92:335-340. OS
- 548 Pereira MA, Swain J, Goldfine AB, Rifai N, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA* 2004; 292:2482-2490. OS
- 549 Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *Br Med J* 1986; 293:1468-1471. RT
- 550 Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998; 32:710-717. OS
- 551 Daniels SR, Kimball TR, Khoury P, Witt S, Morrison JA. Correlates of the hemodynamic determinants of blood pressure. *Hypertension* 1996; 28:37-41. OS
- 552 Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991; 1:347-362. OS
- 553 Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42:878-884. MA
- 554 Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, Bernauer E, Cook NR, Hebert P, Mattfeldt-Beman M, Oberman A, Sugars C, Dalcin AT. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHIP Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1993; 153: 849-858. CT
- 555 Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, Milas NC, Mattfeldt-Beman M, Belden L, Bragg C, Millstone M, Raczynski J, Brewer A, Singh B, Cohen J, Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134:1-11. RT
- 556 Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998; 128:81-88. OS
- 557 The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1997; 157:657-667. RT
- 558 Langford HG, Blaufox MD, Oberman A, Hawkins CM, Curb JD, Cutter GR, Wassertheil-Smoller S, Pressel S, Babcock C, Abernethy JD. Dietary therapy slows the return of hypertension after stopping prolonged medication. *JAMA* 1985; 253:657-664. RT
- 559 Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR, Johnson KC, Folmar S, Cutler JA. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279:839-846. RT
- 560 Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1993; 328: 533-537. OS
- 561 Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46:667-675. OS
- 562 Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: S484-S492. OS
- 563 Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005; 23:251-259. MA
- 564 Jennings GL. Exercise and blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens* 1997; 15:567-569. RV
- 565 Stringer WW, Wasserman K. Statement on exercise: American College of Chest Physicians/American Thoracic Society-exercise for fun or profit? *Chest* 2005; 127:1072-1073. GL
- 566 Fagard RH, Bjornstad HH, Borjesson M, Carre F, Deligiannis A, Vanhees L, European Society of Cardiology. ESC Study Group of Sports Cardiology recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12:326-331. GL
- 567 Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281: 1927-1936. MA
- 568 Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37:250-254. RV
- 569 Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman JM, Snappin S, For the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20: 1879-1886. RT
- 570 Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, Coca A, Ekman S, Giered X, Jamerson K, Larochelle P, MacDonald TM, Schmieder RE, Schork MA, Stolt P, Viskoper R, Widimsky J, Zanchetti A, VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24:1405-1412. RT
- 571 Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme W, Scherhaug A. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes inpatients with chronic heart failure Data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007, in press. RT
- 572 Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006; 24: 1397-1403. RT
- 573 Cushman WC, Reda DJ, Perry HM, Williams D, Abdellatif M, Materson BJ. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the United States. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med* 2000; 160: 825-831. CT
- 574 Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive drugs. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M, editors. *Manual of Hypertension*. London: Churchill Livingstone; 2002. pp. 401-410. RV
- 575 Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:747-750. RV
- 576 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283:1967-1975. RT
- 577 Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int* 2006; 69: 1503-1506. RV
- 578 Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, 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 renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007; 49:276-284. RT
- 580 Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111:1012-1018. RT
- 581 Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, Fiebeler A, Dechend R, Gratzke P, Meiners S, Feldman DL, Webb RL, Garred IM, Jan Danser AH, Luft FC, Muller DN. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005; 46:569-576
- 582 Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991; 324: 1098-1104. OS
- 583 Ruilope LM, Agabiti-Rosei E, Bakris GL, Mancia G, Poulter NR, Taddei S, Unger T, Volpe M, Waerber B, Zannad F. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005; 14:196-209. RV

- 584 Waechter B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21:973–985. RV
- 585 Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancia G. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1685–1691
- 586 Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens* 2000; 18: 1691–1699. OS
- 587 Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br Med J* 2003; 326:1427. MA
- 588 Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Am J Hypertens* 1995; 8:189–192. RT
- 589 Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14:241–247. RV
- 590 Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999; 353:2008–2013. OS
- 591 Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J, Man in 't Veld AJ, van der Does E, Hofman A. Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1995; 123:481–487. OS
- 592 Heldermand JH, Elahi D, Andersen DK, Raizes GS, Tobin JD, Shocken D, Andres R. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983; 32:106–111. OS
- 593 Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N Engl J Med* 1965; 273:1135–1143. RV
- 594 Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002; 20:125–130. RT
- 595 McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362:767–771. RT
- 596 Giannattasio C, Achilli F, Failla M, Capra A, Vincenzi A, Valagussa F, Mancia G. Radial, carotid 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, Panjath G, Messerli FH. Fixed-dose combination improves medication compliance: a meta-analysis. *J Clin Hypertens* 2006; 8 (suppl A): A72 (abstract). MA
- 598 Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, Dahlof B, Lefkowitz M, Manfreda S, Pitt B, Velazquez EJ, Weber MA. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17:793–801. RT
- 599 Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Coope J. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353:793–796. MA
- 600 Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, Nunes M, Peters R, Staessen JA, Thijs L. Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003; 21:2409–2417. RT
- 601 Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998; 279: 1903–1907. MA
- 602 Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Snapinn S, Wedel H, LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288:1491–1498. CT
- 603 Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Skoog I, Trenkwalder P, Zanchetti A. Study on Cognition 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 EG. Deficient neuroendocrine regulation of the cardiovascular system with advancing age in healthy humans. *Circulation* 1993; 87:631–636. RV
- 605 Fagard RH, Van den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of WHO-ISH risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens* 2002; 20:1297–1302. OS
- 606 Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999; 159:2004–2009. OS
- 607 Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic Hypertension. *Arch Intern Med* 2007, in press. OS
- 608 Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982; 285:685–688. OS
- 609 Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol* 2005; 42 (Suppl 1):S17–S25. RV
- 610 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685–696. RT
- 611 Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala 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 HC, Dominiak P, Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34:1699–1703. RT
- 615 COSSACS Trial Group. COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005; 23:455–458. RT
- 616 Potter J, Robinson T, Ford G, James M, Jenkins D, Mistri A, Bulpitt C, Drummond A, Jagger C, Knight J, Markus H, Beevers G, Dewey M, Lees K, Moore A, Paul S, The CHHIPS Trial Group. CHHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) Pilot Trial: rationale and design. *J Hypertens* 2005; 23:649–655. RT
- 617 van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, Pajak A, Sans S, de Ridder M, Dufouil C, Fuhrer R, Giampaoli S, Launer LJ, Hofman A, CASCADE Consortium. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension* 2004; 44:625–630. OS
- 618 Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; 34:1126–1129. OS
- 619 Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348:1215–1222. OS
- 620 Sierra C, de La Sierra A, Mercader J, Gomez-Angelats E, Urbano-Marquez A, Coca A. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20:519–524. OS
- 621 Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4:487–499. RV
- 622 Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13 (Suppl 1):S3–S10. RV
- 623 Yap YG, Duong T, Bland JM, Malik M, Torp-Pederson C, Kober L, Connolly SJ, Gallagher MM, Camm AJ. Prognostic value of blood pressure measured during hospitalization after acute myocardial infarction: an insight from survival trials. *J Hypertens* 2007; 25: 307–313. OS
- 624 Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:951–958. OS
- 625 Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141:693–704. MA
- 626 Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, CHARM Investigators 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 WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82:2N–9N. OS
- 628 Hankey GJ. Preventable stroke and stroke prevention. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1638–1645. RV
- 629 Lip GY, Frison L, Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28:752–759. OS

- 630 Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1832-1839. MA
- 631 Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1955; 1:33-42
- 632 Redon J, Rovira E, Miralles A, Julve R, Pascual JM. Factors related to the occurrence of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2002; 39:794-798. OS
- 633 Lawes CMM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part I: Estimates of blood pressure levels. *J Hypertens* 2006; 24:413-422. OS
- 634 Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96:308-315. OS
- 635 Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1987; 59:91G-94G. RV
- 636 Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M, Laragh JH, Plat F, Battagay E, Calvo-Vargas C, Cieslinski A, Degaute JP, Holwerda NJ, Kobalava J, Pedersen OL, Rudyatmoko FP, Siamopoulos KC, 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 HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens* 1997; 15:1063-1068. OS
- 638 Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JAE, Spiegelman D, Hunter DJ, Cushman G, Colditz GA, Stampfer MJ. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996; 94:483-489. OS
- 639 Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Malignant hypertension in young women is related to previous hypertension in pregnancy, not oral contraception. *Quart J Med* 1997; 90:571-575. OS
- 640 Woods JW. Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension* 1998; 11:II11-II15. RV
- 641 Kawano H, Motoyama T, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Fujii H, Ogawa H, Yasue H. Gender difference in improvement of endothelium-dependent vasodilation after estrogen supplementation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:914-919. OS
- 642 Skinner SL, Lumbers ER, Symonds EM. Alteration by oral contraceptives of normal menstrual changes in plasma renin activity, concentration and substrate. *Clin Sci* 1969; 36:67-76. OS
- 643 Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, Stella ML, Del Bo A, Colombo M, Mancina G. Fluctuations of radial artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1925-1929
- 644 Ribstein J, Halimi J-M, Guilhem du Cailar, Mimran A. Renal characteristics and effect of angiotensin suppression in oral contraceptive users. *Hypertension* 1999; 33:90-95.
- 645 Inman WHW, Vessey MP. Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. *BMJ* 1968; 2:193-199. OS
- 646 Vessey MP, Doll R. Investigation of the relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *BMJ* 1968; 2: 199-205. OS
- 647 Masi AT, Dudgeon M. Cerebrovascular disease associated with the use of oral contraceptives: a review of the English-language literature. *Ann Intern Med* 1970; 72:111-121. RV
- 648 Han W-S, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives. A critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004; 164:741-747. MA
- 649 Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception* 2006; 73:179-188. MA
- 650 Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004; 164:1965-1976. OS
- 651 Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review. *Contraception* 2004; 69: 89-97. RV
- 652 Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena GM, Pirrelli A, Sega R. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005; 23:2269-2276. OS
- 653 Shelley JM, Green A, Smith AM, Dudley E, Dennerstein L, Hopper J, Burger H. Relationship of sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. *Ann Epidemiol* 1998; 8:39-45. OS
- 654 Grobbee DE, Van Hemert AM, Vanderbroucke JP, Hofman A, Valkenburg HA. Importance of body weight in determining risk and level of blood pressure in postmenopausal women. *J Hypertens* 1988; 6 (suppl):S614-S616. OS
- 655 Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997; 11:507-514. OS
- 656 Casiglia E, d'Este D, Ginocchio G, Colangeli G, Onesto C, Tramontin P, Ambrosio GB, Pessina AC. Lack of influence of menopause on blood pressure and cardiovascular risk profile: a 16 year longitudinal study concerning a cohort of 568 women. *J Hypertens* 1996; 14: 729-736. OS
- 657 Lindqvist O, Bengtsson C. Serum lipids, arterial blood pressure and body weight in relation to the menopause: results from a population study of women in Gothenburg, Sweden. *Scand J Clin Invest* 1980; 40:629-636. OS
- 658 Torng PL, Su TC, Sung FG, Chien KL, Huang SC, Chon SN, Lee YT. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure and body weight: the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis* 2002; 161:409-415. OS
- 659 The Writing Group for the PEPi Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPi) Trial. *JAMA* 1995; 273:199-208. RT
- 660 Grodstein F, Manson JE, Sampfner MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study, a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001; 135:1-8. OS
- 661 Falkenborn M, Persson I, Terent A, Adami HO, Lithell H, Bergstrom R. Hormone replacement therapy and the risk of stroke, follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch Intern Med* 1993; 153:1201-1209. OS
- 662 Finucane FF, Madans JH, Bush TL, Wolf PH, Kleinman JC. Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users, results from a national cohort. *Arch Intern Med* 1993; 153:73-79. OS
- 663 Scuteri A, Bos AJG, Brant LJ, Talbot L, Lakatta EG, Fleg JL. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2001; 135:229-238. OS
- 664 Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) research group. *JAMA* 1998; 280:605-613. RT
- 665 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kopperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J, Writing Group of Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-333. RT
- 666 Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA 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 KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenck-Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27:994-1005. GL
- 668 Consensus Report: National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1689-1712. GL
- 669 Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, Choudhary G, Sibai BM. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥ 145 mm Hg to a level > 90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:787-792. GL
- 670 Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, Imai Y, Parati G, Shimada K, Stergiou G, Redon J, Verdecchia P, Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit* 2001; 6:355-370. GL
- 671 Churchill D, Perry JJ, Beevers DG. Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet* 1997; 349:7-10. OS
- 672 Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M, Taylor DJ. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:521-526. OS
- 673 Perry JJ, Stewart BA, Brockwell J, Khan M, Davies P, Beevers DG, Luesley DM. Recording diastolic blood pressure in pregnancy. *Br Med J* 1990; 301:1198
- 674 Shennan A, Gupta M, Halligan A, Taylor DJ, de Swiet M. Lack of reproducibility in pregnancy of Korotkoff phase IV as measured by mercury sphygmomanometry. *Lancet* 1996; 347:139-142. OS
- 675 Higgins JR, de Swiet M. Blood pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001; 357:131-135
- 676 Task Force Members, Oakley C, Child A, Lung B, Persbitero P, Tornos, Klein W, Garcia MAA, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Dargie H, Deckers J, Flather M, Hradek J, Mazzotta G, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A, Trappe H-J, Dean V, Pourmeyerol-Jumeau D. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24:761-781. GL
- 677 Moutquin J-M, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157:907-919. GL
- 678 Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 2000. MA

- 679 Olsen S, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:382–395. RT
- 680 Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1*. Oxford, Update Software, 2000. MA
- 681 Gilbert JS, Cox LA, Mitchell G, Nijland MJ. Nutrient-restricted fetus and the cardio-renal connection in hypertensive offspring. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4:227–237. RV
- 682 Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Vilnar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:960–967. RT
- 683 Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:718–722. RT
- 684 De Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet* 2000; 355:81–82. RV
- 685 von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355:87–92. MA
- 686 Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Management of hypertension in pregnancy. *Br Med J* 1999; 318:1332–1336. GL
- 687 Coppage KH, Sibai BM. Treatment of hypertensive complications in pregnancy. *Current Pharm Design* 2005; 11:749–757. RV
- 688 Lydakis C, Lip GY, Bevers M, Bevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertension* 1999; 12:541–547. OS
- 689 The Maggie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Maggie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1877–1890. RT
- 690 Paradisi G, Biaggi A, Savone R, Ianniello F, Tomei C, Caforio L, Caruso A. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1233–1238. OS
- 691 Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *Br Med J* 2003; 326:845–851. OS
- 692 Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709–2716. OS
- 693 Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M, 4S Group and the AFCAPS/TexCAPS 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/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93:136–141. OS
- 694 Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; 112:666–673. OS
- 695 Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26:861–867. OS
- 696 Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, Folsom AR, Chambless LE. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005; 28:2013–2018. OS
- 697 Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongioli R, Mezzatesta G, Andronico G, Cerasola G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005; 257:503–513. OS
- 698 Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi D, Parodi A, Falqui V, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J Intern Med* 2005; 257:454–460. OS
- 699 Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Leonetti G, Magrini F, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertension* 2004; 22:1991–1998. OS
- 700 Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, Franklin SS, Mannarino E. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45:1978–1982. OS
- 701 de Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Arnett DK, Devereux RB. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertension* 2002; 20:323–331. OS
- 702 Schillaci G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Gemelli F, Siepi D, Vaudo G, Mannarino E. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension* 2006; 47:881–886. OS
- 703 Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Catini E, Sala C, Sampieri L, Magrini F, Zanchetti A. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J Hypertension* 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 Hypertension* 2005; 23:1589–1595. OS
- 706 Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111:1805–1812. RV
- 707 Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004; 21:810–817. RV
- 708 Mancía G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, Reid J Van, Zwieten PA. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertension* 2007; in press. 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(suppl 6):51S–209S. GL
- 710 Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102:2284–2299. GL
- 711 Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK, American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, 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 WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393–403. RT
- 713 Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343–1350. RT
- 714 Orchard TJ, Tempresa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S, Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142:611–619. RT
- 715 Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev* 2001; 2:275–280. RV
- 716 Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertension* 1998; 11:1258–1265. RV
- 717 Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubus J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A, Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:7–13. RT
- 718 Abouissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:821–826. MA
- 719 Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity 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 AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48:219–224. MA
- 722 Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, De Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4:CD005061. RV
- 723 Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertension* 2004; 22:2253–2261. RV
- 724 Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004; 109:2054–2057
- 725 DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J,

- Sheridan P, Dincag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shav J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1096–1105. RT
- 726 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golya A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner 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 PA, Nilsson PM. The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels - a systematic review. *Blood Press* 2006; 15:135–150. RV
- 728 Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365:1389–1397. RT
- 729 Despres JP, Golya 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 FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295:761–775. RT
- 731 Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368:1160–1172. RT
- 732 ClinicalTrials.gov.CRESCENDO: comprehensive rimonabant evaluation study of cardiovascular endpoints and outcomes. December 2005: <http://clinicaltrials.gov/>. RT
- 733 Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, Kastelein JJ, LaRosa JC, Schachner H, Shepherd J, Waters DD. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; 368:919–928. RT
- 734 Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (1 Suppl):222S–225S. RV
- 735 Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extra-cardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2063–2070. OS
- 736 Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2271–2277. OS
- 737 Parati G, Ongaro G, Bonsignore MR, Glavina F, Di Rienzo M, Mancica G. Sleep apnoea and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11:201–214. RV
- 738 Narkiewicz K, Wolf J, Lopeze-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2005; 7:435–440. RV
- 739 Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:205–208. RV
- 740 Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9 (Suppl 1):19–24. RV
- 741 Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, Chun TY, Wagner MA, Zhao Q, Pratt JH. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005; 46:481–487. RT
- 742 Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007; 25:891–894. OS
- 743 Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004; 22:2217–2226. OS
- 744 de Leeuw PW, Kroon AA, Scheffers I, Tordoir J, Schmidli, Mohaupt M, Alleman Y, Jordan J, Engeli S, Liebeskind U, Luft FC, Eckert S, Hansky B, Kieval R, Cody R, Rossing M, Irwin E, Peters T. Baroreflex hypertension therapy with a chronically implanted system: preliminary efficacy and safety results from the rheos debut-ht study in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2006; 24(suppl 4): S300. (abstract).
- 745 Isles CG. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy. In: Swales JD, editor. *Textbook of Hypertension*. London: Blackwell Scientific Publications; 1994. pp. 1233–1248. RV
- 746 Davis BA, Crook JE, Vestal RE, Oates JA. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 1979; 301:1273–1276. OS
- 747 Lip GY, Beevers M, Beevers G. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years' experience in a multiracial population in England. *J Hypertens* 1994; 12:1297–1305. OS
- 748 Giese J. Acute hypertensive vascular disease, 2: Studies on vascular reaction patterns and permeability changes by means of vital microscopy and colloidal tracer technique. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1964; 62:497–515. OS
- 749 Kincaid-Smith P, McMichael J, Murphy EA. The clinical cause and pathology of hypertension with papilloedema. *Quart J Med* 1958; 27:117–154. OS
- 750 Isles CG, Liu KG, Boulton-Jones M, Cameron H, Lever AF, Murray G, Robertson JWK. Factors influencing mortality in malignant hypertension. *J Hypertens* 1985; 3 (suppl 3):405–407. OS
- 751 Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens* 1995; 13:915–924. OS
- 752 Gotto AM Jr. Review of primary and secondary prevention trials with lovastatin, pravastatin, and simvastatin. *Am J Cardiol* 2005; 96:34F–38F. RV
- 753 Clearfield M. Statins and the primary prevention of cardiovascular events. *Curr Atheroscler Rep* 2006; 8:390–396. RV
- 754 Thavandiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:2307–2313. MA
- 755 Gorelick PB, Schneek M, Berglund LF, Feinberg W, Goldstone J. Status of lipids as a risk factor for stroke. *Neuroepidemiology* 1997; 16:107–115. RV
- 756 Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7–22. RT
- 757 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG, PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623–1630. RT
- 758 Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549–559. RT
- 759 The ALLHAT Officers 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 PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT:LLA). *Lancet* 2003; 361:1149–1158. RT
- 761 Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Immordino V, Ambrosioni E. Use of lipid-lowering drugs and blood pressure control in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens* 2002; 4:277–285. RV
- 762 Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonos AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. 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, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20:2301–2307. CT
- 765 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:331–337. RT
- 766 Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352:1293–1304. RT
- 767 Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136:161–172. MA
- 768 Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326:1419. RV
- 769 Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001; 85:265–271. MA
- 770 Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, Rahn KH, Ruilope L, Warnold I, Wedel H. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2002; 20:1015–1022. RT
- 771 Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229–234. OS
- 772 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16:434–444. OS

- 773 Knowler WC, Sartor G, Melander A, Schersten B. Glucose tolerance and mortality, including a substudy of tolbutamide treatment. *Diabetologia* 1997; 40:680–686. OS
- 774 Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000; 342:905–912. OS
- 775 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837–853. RT
- 776 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290:486–494. RT
- 777 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383–393. RT
- 778 The Diabetes Control 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 DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, 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 RJ, Pyo^o ra^o la^o K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21:360–367. OS
- 781 European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1999; 16:716–730. GL
- 782 ADVANCE trial study group. Rationale 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(Suppl):S21–S28. RT
- 783 Campos C, Segura J, Rodicio JL. Investigations in secondary hypertension: renal disease. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL, editors. *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001. pp. 119–126. RV
- 784 Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:1004–1010. GL
- 785 Ko^o ler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia – a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; 40:115–120. OS
- 786 Elliott WJ. Secondary hypertension: renovascular hypertension. In: Black H & Elliott WG (eds). *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Saunders Elsevier 2007, pp 93–105. RV
- 787 Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344:431–442. RV
- 788 Krumme W, Blum U, Schwertfeger E, Flu^o g^o el P, Ho^o ll^o stin F, Schollmeyer P, Rump LC. Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996; 50:1288–1292. OS
- 789 Vasbinder BGC, Nelemans PJ, Kessels AGH, Kroon AA, De Leeuw PW, van Engelsehoven JMA. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 135:401–411. MA
- 790 Bruce GH. Intervention for renal artery stenosis: endovascular and surgical roles. *J Hypertens* 2005; 23 (Suppl 3):S23–S29. RV
- 791 Aurell M, Jensen G. Treatment of renovascular hypertension. *Nephron* 1997; 75:373–383. RV
- 792 Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group*. *Hypertension* 1998; 31:823–829. RT
- 793 Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, Loose H, Main J, Padfield P, Russell IT, Walker B, Watson M, Wilkinson R. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. *Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group*. *J Hum Hypertens* 1998; 12:329–335. OS
- 794 van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derckx FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group*. *N Engl J Med* 2000; 342:1007–1014. OS
- 795 Nordmann AJ, Wook, Parkes R, Logan AG. Balloonangioplasty or
- 796 Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2006; 24:2331–2339. RV
- 797 Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:553–558. OS
- 798 Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Rev* 1994; 15:356
- 799 Goldstein DS, Eisenhofer G, Flynn JA, Wand G, Pacak K. Diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2004; 43:907–910. RV
- 800 Sjoberg RJ, Simic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med* 1992; 152:1193–1197. RV
- 801 Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:479–491. RV
- 802 Gimm O, Koch CA, Januszewicz A, Opocher G, Neumann HP. The genetic basis of pheochromocytoma. *Front Horm Res* 2004; 31:45–60. RV
- 803 Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F, PAPPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2293–2300. OS
- 804 Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21:2149–2157. OS
- 805 Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, Fouad FM, Textor SC, Gifford RW, Vildt DG. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med* 1983; 74:641–651. RV
- 806 Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998; 339: 1828–1834. RV
- 807 Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens* 2004; 22:863–869. RV
- 808 Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21:315–318. OS
- 809 Lins PE, Adamson U. Plasma aldosterone-plasma renin activity ratio. A simple test to identify patients with primary aldosteronism. *Acta Endocrinol* 1986; 113:564–569. OS
- 810 Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *J Clin Hypertens* 2006; 8:887–893. RV
- 811 Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, Linehan WM, Doppman JL, Gill Jr JR Jr. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4526–4533. OS
- 812 Bravo EL. Secondary Hypertension: Mineralocorticoid excess states. In: Black HR, Elliott WJ, editors. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 106–118. RV
- 813 Krum H, Gilbert RE. Novel therapies blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in the management of hypertension and related disorders. *J Hypertens* 2007; 25:25–35. RV
- 814 Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367:1605–1617. RV
- 815 Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3746–3753. RV
- 816 Strollo PJ Jr, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996; 334:99–104. RV
- 817 Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J* 2000; 320:479–482. OS
- 818 Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1875–1882. OS
- 819 Parati G, Bilo G, Lombardi C, Mancia G. Secondary hypertension: Sleep Apnea. In: Black HR, Elliott WJ, editors. *Hypertension: A companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 134–143. RV
- 820 Australian National Health 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; 333:399–402. RT
- 821 Port K, Palm K, Viigimaa M. Daily usage and efficiency of remote home monitoring in hypertensive patients over a one-year period. *J Telemed Telecare* 2005; 11 (Suppl 1):34–36. OS
- 822 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22:11–19. RV
- 823 Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, Brown C, Roccella EJ. Trends in the prevalence, awareness, treatment, 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 JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary hypertension? *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

www.eshonline.org
www.escardio.org
www.kardio.hr
www.hdh.hr