

HYPERTONIA — ÉS — NEPHROLOGIA

2008; 12 (S1):1–84.

Alapító elnök:
FARSANG CSABA, NAGY JUDIT

Szerkesztőbizottság társelnökei:
DE CHÂTEL RUDOLF, TÚRI SÁNDOR

Nemzetközi szerkesztőbizottság:
Detlev Ganten (Berlin), Gavril Hercz (Toronto), Stevo Julius (Ann Arbor),
László Kovács (Bratislava), Giuseppe Mancia (Milánó), John Reid (Glasgow), Louis M. Ruilope (Madrid),
Stephen Vas (Toronto), Peter A. van Zwieten (Amsterdam)

Szerkesztőbizottság:
Alföldi Sándor, Arnold Csaba, Barna István, Bartha Jenő, Császár Albert, Dzsinih Csaba, Farsang Csaba, Gláz Edit,
Illyés Miklós, Iványi Béla, Járay Jenő, Kárpáti István, Kakuk György, Kékes Ede, Kiss István, Losonczy György,
Nagy Judit, Nemes János, Matos Lajos, Pados Gyula, Polák Gyula, Paulin Ferenc, Préda István, Radó János,
Rosivall László, Sonkodi Sándor, Szegedi János, Székács Béla, Tulassay Tivadar, Walter Judit

Főszerkesztő:
RADÓ JÁNOS

Felelős szerkesztő:
ALFÖLDI SÁNDOR

Társszerkesztők:
PÉCSVÁRADY ZSOLT, REUSZ GYÖRGY

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar Hypertonia Társaság és a Magyar Nephrologiai Társaság lapja

ISSN 1418 477X

A Hypertonia és Nephrologia szerkesztőség címe:

Fővárosi Szent Imre Kórház, Kardiometabolikus Centrum
1115, Budapest, Tétényi út 12-16.
Tel.: (06 1) 464-8600/1107 Fax: (06 1) 210-6549
Mobil: (+36) 30 992-8538
E-mail: sandor.alfoldi@gmail.com
Szerkesztő: Vincze Judit
Borítóterv: Gál Tibor
Nyomdai előkészítés: VincArtGroup, Creo Kft.

Megjelenik kéthavonta.
A társaságok tagjai számára ingyenes.
A társaságon kívüli megrendelők számára az éves előfizetési díj összege: 6500.- Ft + postaköltség.
Példányonkénti ára: 1950.- Ft + postaköltség.
A folyóiratban megjelenő közleményekről külön lenyomat 80.- Ft + postaköltség áron rendelhető.
(Áraink 5%-os általános forgalmi adót tartalmaznak.)

A lapot kiadja:
MEDINTEL Egészségügyi Szakkönyvkiadó Kft.
1138 Budapest, Váci út 132/a Tel.: 239-5319 Fax: 340-9709
Felelős kiadó: Gál Tibor

Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

Az artériás hypertonia kezelésének irányelvei, 2007

Az Európai Hypertonia Társaság (European Society of Hypertension, ESH) és az Európai Kardiológiai Társaság (European Society of Cardiology, ESC) Munkacsoportja az Artériás Hypertonia Kezelésére

Szerzők / a Munkacsoport tagjai: Giuseppe Mancia, társelnök (Olaszország), Guy De Backer, társelnök (Belgium), Anna Dominiczak (Egyesült Királyság), Renata Cifkova (Cseh Köztársaság), Robert Fagard (Belgium), Giuseppe Germano (Olaszország), Guido Grassi (Olaszország), Anthony M. Heagerty (Egyesült Királyság), Sverre E. Kjeldsen (Norvégia), Stephane Laurent (Franciaország), Krzysztof Narkiewicz (Lengyelország), Luis Ruilope (Spanyolország), Andrzej Rynkiewicz (Lengyelország), Roland E. Schmieder (Németország), Harry A.J. Struijker Boudier (Hollandia), Alberto Zanchetti (Olaszország)

Az ESC Gyakorlati Irányelvek Tanácsa (Committee for Practice Guidelines, CPG): Alec Vahanian, elnök (Franciaország), John Camm (Egyesült Királyság), Raffaele De Caterina (Olaszország), Veronica Dean (Franciaország), Kenneth Dickstein (Norvégia), Gerasimos Filippatos (Görögország), Christian Funck-Brentano (Franciaország), Irene Hellemans (Hollandia), Steen Dalby Kristensen (Dánia), Keith McGregor (Franciaország), Udo Sechtem (Németország), Sigmund Silber (Németország), Michal Tendera (Lengyelország), Petr Widimsky (Cseh Köztársaság), Jose´ Luis Zamorano (Spanyolország)

Az ESH Tudományos Tanácsa (Scientific Council): Sverre E. Kjeldsen, elnök (Norvégia), Serap Erdine, alelnök (Törökország), Krzysztof Narkiewicz, titkár (Lengyelország), Wolfgang Kiowski, pénztáros (Svájc), Enrico Agabiti-Rosei (Olaszország), Ettore Ambrosioni (Olaszország), Renata Cifkova (Cseh Köztársaság), Anna Dominiczak (Egyesült Királyság), Robert Fagard (Belgium), Anthony M. Heagerty, Stephane Laurent (Franciaország), Lars H. Lindholm (Svédország), Giuseppe Mancia (Olaszország), Athanasios Manolis (Görögország), Peter M. Nilsson (Svédország), Josep Redon (Spanyolország), Roland E. Schmieder (Németország), Harry A.J. Struijker-Boudier (Hollandia), Margus Viigimaa (Észtország)

Az Irányelv bírálói: Gerasimos Filippatos (CPG Review Coordinator) (Görögország), Stamatis Adamopoulos (Görögország), Enrico Agabiti-Rosei (Olaszország), Ettore Ambrosioni (Olaszország), Vicente Bertomeu (Spanyolország), Denis Clement (Belgium), Serap Erdine (Törökország), Farsang Csaba (Magyarország), Dan Gaita (Románia), Wolfgang Kiowski (Svájc), Gregory Lip (Egyesült Királyság), Jean-Michel Mallion (Franciaország), Athanasios J. Manolis (Görögország), Peter M. Nilsson (Svédország), Eoin O'Brien (Írország), Piotr Ponikowski (Lengyelország), Josep Redon (Spanyolország), Frank Ruschitzka (Svájc), Juan Tamargo (Spanyolország), Pieter van Zwieten (Hollandia), Margus Viigimaa (Észtország), Bernard Waeber (Svájc), Bryan Williams (Egyesült Királyság), Jose Luis Zamorano (Spanyolország).

Journal of Hypertension 2007; 25:1105-1187.

Hypertonia és Nephrologia 2008; 12(S1)1-84.

A Munkacsoport tagjainak munkahelye a Függelékben került felsorolásra. Érdekeltségeik a megfelelő társaságok honlapján érhetők el. Ez az Irányelv a *European Heart Journal*-ban is megjelent (doi: 10/1093/eurheartj/ehm236)

Levelező szerző:

Giuseppe Mancia, Clinica Medica, Ospedale San Gerardo, Università` Milano-Bicocca, Via Pergolesi, 33 – 20052 MONZA (Milano), Italy
Tel: +39 039 233 3357; fax: +39 039 32 22 74, e-mail: giuseppe.mancia@unimib.it

Levelező szerző:

Guy de Backer, Dept. of Public Health, University Hospital, De Pintelaan 185, 9000 Ghent, Belgium
Tel: +32 9 240 3627; fax: +32 9 240 4994; e-mail: Guy.DeBacker@ugent.be

Tartalom / Content

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (S1):1–84.

1. BEVEZETÉS ÉS CÉLOK	4
2. A HYPERTONIA MEGHATÁROZÁSA ÉS OSZTÁLYOZÁSA	4
2.1 Systolés versus diastolés vérnyomás és a pulzusnyomás	5
2.2 A hypertonia osztályozása	5
2.3 A teljes cardiovascularis kockázat	6
2.3.1 A fogalom	6
2.3.2 A kockázatbecslés	7
2.3.3 A korlátok	9
3. DIAGNOSZTIKA	10
3.1 Vérnyomásmérés	10
3.1.1 Rendelői vagy kórházi vérnyomás	10
3.1.2 Ambuláns vérnyomás	10
3.1.3 Otthoni vérnyomásmérés	12
3.1.4 Izolált rendelői vagy fehérköpeny-hypertonia	12
3.1.5 Izolált ambuláns vagy maszkírozott hypertonia	13
3.1.6 Vérnyomás fizikai munka és laboratóriumi stressz során	13
3.1.7 A centrális vérnyomás	14
3.2 A családi és a klinikai kórtörténet	14
3.3 A fizikális vizsgálat	15
3.4 Laboratóriumi vizsgálatok	15
3.5 Genetikai vizsgálat	16
3.6 Szubklinikus szervkárosodás kimutatása	16
3.6.1 A szív	17
3.6.2 A vérerek	18
3.6.3 A vese	19
3.6.4 A fundoszkópia	19
3.6.5 Az agy	20
4. A HYPERTONIA KEZELÉSÉT ALÁTÁMASZTÓ BIZONYÍTÉKOK	20
4.1 Bevezetés	20
4.2 Aktív kezelést placebóval összehasonlító, esemény alapú vizsgálatok	21
4.3 Intenzív és kevésbé intenzív vérnyomáscsökkentést összehasonlító esemény alapú vizsgálatok	22
4.4 Különböző aktív kezeléseket összehasonlító esemény alapú vizsgálatok	22
4.4.1 Kalciumantagonisták versus tiazid diuretikumok és β -blokkolók	22
4.4.2 ACE-gátlók versus tiazid diuretikumok és β -blokkolók	22
4.4.3 ACE-gátlók versus kalciumantagonisták	23
4.4.4 Angiotenzinreceptor-blokkolók versus más gyógyszerek	23
4.4.5 Vizsgálatok β -blokkolókkal	24
4.4.6 Következtetések	24
4.5 Intermedier végponton alapuló randomizált vizsgálatok	25
4.5.1 A szív	25
4.5.2 Az érfal és az atherosclerosis	26
4.5.3. Az agy és a kognitív funkciók	27
4.5.4. A vesefunkció és a vesebetegségek	27
4.5.5 Az újonnan kialakuló diabetes	29
5. A TERÁPIÁS MEGKÖZELÍTÉS	30
5.1 Mikor kezdjük az antihypertensív kezelést?	30
5.2 A kezelés céljai	31
5.2.1 Célvérnyomás az általános hypertoniás populációban	32
5.2.2 Vérnyomás célértékek diabeteses és nagy vagy nagyon nagy kockázatú betegekben	32

5.2.3 Otthoni és ambuláns vérnyomás célértékek	33
5.2.4 Következtetések	33
5.3 A vérnyomáscsökkentő kezelés költséghatékonysága	34
6. KEZELÉSI STRATÉGIÁK	34
6.1 Életmódváltás	34
6.1.1 A dohányzás elhagyása	35
6.1.2 Az alkoholfogyasztás mérséklése	35
6.1.3 A nátriumfogyasztása megszorítása	35
6.1.4 Egyéb diétás változások	36
6.1.5 Testsúlycsökkentés	36
6.1.6 Testmozgás	36
6.2 Gyógyszeres kezelés	36
6.2.1 A vérnyomáscsökkentő gyógyszer kiválasztása	36
6.2.2 Monoterápia	39
6.2.3 Kombinációs kezelés	40
7. TERÁPIÁS MEGKÖZELÍTÉS SPECIÁLIS ÁLLAPOTOKBAN	42
7.1 Idős betegek	42
7.2 Diabetes mellitus	43
7.3 Cerebrovascularis betegség	44
7.3.1 A stroke és a tranziens ischaemiás attack	44
7.3.2 A kognitív funkciók és a demencia	45
7.4 A coronariabetegség és a szívelégtelenség	45
7.5 Pitvarfibrilláció	46
7.6 Nem diabeteses vesebetegség	47
7.7 Hypertonia nőkben	47
7.7.1 Orális kontraceptívumok	47
7.7.2 Hormonpótló kezelés	48
7.7.3 Hypertonia terhességben	49
7.8 A metabolikus szindróma	50
7.9 Rezisztens hypertonia	52
7.10 Hypertoniás sürgősségi állapotok	53
7.11 Malignus hypertonia	53
8. A TÁRSULÓ KOCKÁZATI TÉNYEZŐK KEZELÉSE	54
8.1 Lipidcsökkentő gyógyszerek	54
8.2 Thrombocytaaggregáció-gátló kezelés	55
8.3 Vércukorkontroll	56
9. A HYPERTONIA SZEKUNDER FORMÁINAK SZŰRÉSE ÉS KEZELÉSE	56
9.1 A veseparenchyma betegsége	56
9.2 A renovascularis hypertonia	56
9.3 A phaeochromocytoma	57
9.4 Primer aldosteronizmus	58
9.5 A Cushing-szindróma	58
9.6 Obstruktív alvási apnoe	59
9.7 Coarctatio aortae	59
9.8 A gyógyszerek kiváltotta hypertonia	59
10. GONDOZÁS	59
11. AZ IRÁNYELVEK KIVITELÉZÉSE	60
FÜGGELÉK	62
A munkacsoport tagjai	62
IRDALOM	63

1. BEVEZETÉS ÉS CÉLOK

Az Európai Hypertonia Társaság (European Society of Hypertension, ESH) és az Európai Kardiológiai Társaság (European Society of Cardiology, ESC) több évig úgy határozott, hogy nem hozza létre a hypertonia diagnózisáról és kezeléséről szóló saját irányelveit, csak néhány, az európai helyzetet tükröző módosítással támogatja a World Health Organization (WHO) és a Nemzetközi Hypertonia Társaság (International Society of Hypertension, ISH) hypertonia irányelveit [1, 2]. 2003-ban azonban döntés született az ESH/ESC saját irányelveinek közléséről [3], mivel a WHO/ISH irányelvei olyan országokat céloznak meg, melyek jelentősen különböznek egymástól egészségügyi rendszerük és a rendelkezésre álló gazdasági források tekintetében, és olyan diagnosztikai, kezelési ajánlásokat tartalmaznak, amelyek nem teljes mértékben alkalmazhatók az egyes európai országokban. Európában az egészségügyi szolgáltatók gyakran teszik lehetővé a hypertoniás betegek cardiovascularis kockázati tényezőinek és szervkárosodásának alaposabb diagnosztikai kivizsgálását, valamint szélesebb az antihypertensív kezelések lehetősége is.

A 2003-as ESH/ESC irányelveket [3] a klinikusok kedvezően fogadták, és az elmúlt két évben az orvosi irodalom leggyakrabban idézett közleményévé vált [4]. Mivel azonban 2003 óta a hypertonia diagnosztikájában és kezelési módjaiban jelentős számú újabb megállapítás vált elérhetővé, a korábbi irányelvek korszerűsítése célszerű vált.

Az új irányelvek készítésekor az ESH és az ESC által létrehozott Tanács egyetértett azzal, hogy a 2003-as irányelvek alapjaihoz ragaszkodjon, nevezetesen:

1. megpróbálja az elérhető legjobb és a legkiegyensúlyozottabb ajánlást biztosítani minden, a hypertonia ellátásában érintett egészségügyi szolgáltatóknak;
2. ezt a szándékot ismét úgy célozza meg, hogy az adatok átfogó és kritikai összefoglalását több szöveg-

dobozban, pontos ajánlásokkal adja meg, valamint a háziorvosoknak szóló ajánlások tömör készletét közölje röviddel ezt követően, mint ahogy az 2003-ban is történt;

3. elsősorban a nagy, randomizált vizsgálatokból származó adatokat vegye tekintetbe, de szűkség esetén szintén használja az obszervációs vizsgálatokból és más forrásokból származó adatokat, feltéve hogy azok magas tudományos minőségű vizsgálatokból származnak;
4. hangsúlyozza, hogy az irányelvek a betegségeket általában tárgyalják és így szerepük egyéni betegek kezelésében oktatási jellegű kell legyen, nem pedig előíró vagy kényszerítő, mivel az egyes betegek személyi, egészségügyi és kulturális jellemzőikben jelentősen különbözhetnek egymástól, így olyan döntéseket igényelhetnek, melyek különböznek az irányelvekben szereplő átlagos döntésektől;
5. elkerülje az ajánlások tudományos bizonyítékok szintje vagy ereje szerinti merev osztályozását [6].

A bizottság úgy érezte, hogy ennek alkalmazása gyakran nehéz, csak a kezelési szempontokra vonatkozatható; az ajánlás érvényessége annak megfogalmazásából és a lényeges vizsgálatokra való hivatkozásokból ítélhető meg. Mindazonáltal a randomizált és az obszervációs vizsgálatok, a metaanalízisek és a kritikai összefoglalók vagy szakértői vélemények a szövegben és az irodalomjegyzékben azonosításra kerültek.

Az ESH és az ESC által létrehozott Irányelv bizottság tagjai, elméleti és klinikai tapasztalatokkal, az összes elérhető irodalom objektív és kritikai vizsgálatának alkalmazásával, egymástól függetlenül vettek részt ennek a dokumentumnak az elkészítésében. Többségük részt vett és jelenleg is részt vesz ipari, valamint kormányzati vagy magán egészségügyi szolgáltatókkal való együttműködésekben (kutatási vizsgálatok, továbbképző konferenciák, konzultációk), de mindannyian bíznak abban, hogy ilyen tevékenységeik nem befolyásolják megítélésüket. Függetlenségük legjobb garanciá-

ja korábbi és jelenlegi tudományos munkásságuk. A nyilvánosság biztosításának érdekében azonban ipari, kormányzati és magán egészségügyi szolgáltatókkal való kapcsolatuk az ESH és az ESC honlapjain megtalálható (www.esonline.org; www.escardio.org). A Szerzői bizottság és az irányelvek készítésének költségeit teljes egészében az ESH és az ESC biztosította.

2. A HYPERTONIA MEGHATÁROZÁSA ÉS OSZTÁLYOZÁSA

A cardiovascularis morbiditási és halálzási eseményei előrejelzésében történetileg nagyobb hangsúlyt kapott a diastolés, mint a systolés vérnyomás [7]. Ez tükröződött a Joint National Committee korai irányelveiben, amely nem vette figyelembe a systolés vérnyomást, valamint az izolált systolés hypertoniát a hypertonia osztályozásában [8, 9]. Szintén tükröződött ez a korai randomizált klinikai vizsgálatok tervezésében is, melyeknél a betegbeválasztás kritériuma majdnem minden esetben a diastolés vérnyomás értéke volt [10]. Számos obszervációs vizsgálat igazolta azonban, hogy a cardiovascularis morbiditás és mortalitás folytonos kapcsolatban van mind a systolés, mind a diastolés vérnyomással [7, 11]. A coronariaeseményekkel való összefüggés kevésbé bizonyult szorosnak, mint a stroke-kal, mely utóbbit így a legfontosabb „hypertoniával kapcsolatos” szövődménynek jelölték meg [7]. Európa több, bár nem mindegyik régiójában azonban az ennek tulajdonítható kockázat, vagyis az emelkedett vérnyomás miatti több-lethalalozás, a coronariaesemények esetében nagyobb, mint a stroke esetében, mivel ezekben a régiókban a szívbetegség maradt a leggyakoribb cardiovascularis betegség [12]. Ráadásul mind a systolés, mind a diastolés vérnyomás fokozatos, független kapcsolatot mutat a szívelégtelenséggel, a perifériás artériás betegséggel és a végstádiumú vesebetegséggel [13–16]. Következésképpen a hypertoniát egy sor cardiovascularis és ahhoz társult betegség, valamint a cardiovascularis kockázat jelentős növekedéséhez ve-

zető betegségek fő kockázati tényezőjének kell tartani. Ez és a magas vérnyomás széleskörű populációs prevalenciája [17–19] magyarázza azt, miért tartja egy WHO közlemény a hipertóniát világszerte a halálozás első számú kórokának [20].

2.1 Systolés versus diastolés vérnyomás és a pulzusnyomás

A legutóbbi években a cardiovascularis kockázat, valamint a systolés és a diastolés vérnyomás közötti egyszerű, közvetlen kapcsolat bonyolultabbá vált az olyan obszervációs vizsgálatok eredményei miatt, melyek szerint idős betegekben a kockázat egyenesen arányos a systolés vérnyomással és bármely adott systolés érték esetében a kimenetel fordítottan arányos a diastolés vérnyomással [21–23], valamint a pulzusnyomás (systolés mínusz diastolés) erős prediktív értékű [24–27].

A pulzusnyomás prediktív értéke a betegek klinikai jellemzőinek függvényében változhat. A napjainkban elérhető legnagyobb obszervációs vizsgálatokból származó metaanalízis (61 vizsgálat közel egymillió, ismert cardiovascularis betegség nélküli betegen, akiknek 70%-a európai) szerint [11] mind a systolés, mind a diastolés vérnyomás függetlenül és hasonló mértékben prediktív a stroke-ra és a coronaria mortalitásra is, míg a pulzusnyomás hozzájárulása ahhoz kicsi, különösen az 55 évnél fiatalabb egyéneknél. Ezzel ellentétben a középkorú [24, 25] és az idősebb [26, 27] hipertóniás, cardiovascularis kockázati tényezővel vagy társuló klinikai betegségekkel bíró betegekben a pulzusnyomás jelentős prediktív értékű a cardiovascularis események tekintetében [24–27].

El kell ismerni azt a tényt, hogy a pulzusnyomás egy származtatott érték, melyben összeadódik az eredeti mérések tökéletlensége. Ráadásul, bár 50 vagy 55 Hgmm értékeket javasoltak [28], nincs olyan gyakorlati határérték, mely különböző életkorokban elkülönítené egymástól a normális és kóros pulzusnyomást. Mint ahogy azt a 3.1.7 szakasz tárgyalja, a centrális pulzusnyomás, amely számításba veszi a perifériás erek és az aorta közötti

„amplifikációs jelenséget” is, pontosabb becslést ad, és csökkentheti ezeket a korlátokat.

A gyakorlatban a hipertonia osztályozása és a kockázat becslése (lásd a 2.2 és 2.3 szakaszokat) a továbbiakban is a systolés és diastolés vérnyomáson kell, hogy alapuljon. Egyértelműen ez kell történjen a vérnyomás küszöbértékekkel és a terápiás célértékekkel kapcsolatos döntések esetében is, mivel ezek voltak azok a kritériumok, melyeket az izolált systolés és a systolés-diastolés hipertóniát vizsgáló randomizált kontrollált vizsgálatokban használtak. A pulzusnyomás azonban használható a különösen magas kockázatú idős, systolés hipertóniás betegek azonosítására. Ezekben a betegekben a magas pulzusnyomás a nagy artériák merevségének kifejezett emelkedése, így az előrehaladott szervkárosodás jele [28] (lásd a 3.6 szakaszt).

2.2 A hipertonia osztályozása

A vérnyomás populációs eloszlása unimodális [29], valamint folytonos kapcsolatban áll a cardiovascularis kockázattal egészen 115–110 Hgmm systolés és 75–70 Hgmm diastolés értékekig [7, 11]. Ez a tény a hipertonia kifejezést tudományos értelemben megkérdőjelezi és a határértékek alapján történő osztályozását önkényessé teszi. A széles körben ismert és elfogadott terminológia megváltoztatása azonban zavart kelthet, miközben a határértékek használata egyszerűsíti a

mindennapi gyakorlatban a diagnosztikai és terápiás megközelítést. Következésképpen a 2003-as ESH/ESC irányelv a hipertonia osztályozását a következő feltételekkel megtartotta (1. táblázat):

1. amikor a beteg systolés és diastolés vérnyomása különböző kategóriába esik, a teljes cardiovascularis kockázat meghatározására, a gyógyszeres kezeléssel kapcsolatos döntésekhez és a kezelés hatékonyságának becsléséhez a magasabb kategóriát kell használni;
2. az izolált systolés hipertóniát ugyanazon systolés érték alapján kell osztályozni (1, 2 és 3 fokozat), mint amelyek alapján a systolés-diastolés hipertonia esetében történik. Mint ahogyan az fentebb említésre került, az alacsony diastolés értékkel (úm. 60–70 Hgmm) való társulása azonban többlet kockázatként értékelendő;
3. a hipertonia küszöbértékét (és a gyógyszeres kezelés szükségességét) rugalmasan kell megszabni a teljes cardiovascularis kockázat szintje és profilja alapján. Például egy vérnyomásérték elfogadhatatlanul magasnak és kezelést igénylőnek tartható nagy kockázatú betegekben, de még elfogadható lehet kis kockázatú betegek esetében. Ezen állítást támogató bizonyítékokat a terápiás megközelítések fejezete (5. fejezet) fogja bemutatni.

1. táblázat. A vérnyomásértékek definíciója és osztályozása (Hgmm)

Kategória	Systolés	és	Diastolés
Optimális	<120	és	<80
Normális	120–129	és/vagy	80–84
Magas normális	130–139	és/vagy	85–89
1. fokú hipertonia	140–159	és/vagy	90–99
2. fokú hipertonia	160–179	és/vagy	100–109
3. fokú hipertonia	≥180	és/vagy	≥110
Izolált systolés hipertonia	≥140	és	<90

Az izolált systolés hipertóniát fokozatokra kell osztani (1, 2, 3) a systolés értékek sávja alapján, feltéve, hogy a diastolés érték <90 Hgmm. Az 1, 2 és 3. fok megfelel az enyhe, a mérsékelt és a súlyos hipertóniának. Ezeket a meghatározásokat a teljes cardiovascularis kockázat meghatározásánál használtak miatt, a félreértéseket elkerülendő, jelenleg elhagytuk.

1. ábra. A CV kockázat osztályozása négy kategóriába

Vérnyomás (Hgmm)					
Más kockázati tényező, SzK vagy betegség	Normális SRR 120–129 vagy DRR 80–84	Magas normális SRR 130–139 vagy DRR 85–89	1. fokú HT SRR 140–159 vagy DRR 90–99	2. fokú HT SRR 160–179 vagy DRR 100–109	3. fokú HT SRR \geq 180 vagy DRR \geq 110
Nincs más kockázati tényező	Átlagos kockázat	Átlagos kockázat	Kis többletkockázat	Mérsékelt többletkockázat	Nagy többletkockázat
1-2 kockázati tényező	Kis többletkockázat	Kis többletkockázat	Mérsékelt többletkockázat	Mérsékelt többletkockázat	Nagyon nagy többletkockázat
3 vagy több kockázati tényező, MS, SzK vagy diabetes	Mérsékelt többletkockázat	Nagy többletkockázat	Nagy többletkockázat	Nagy többletkockázat	Nagyon nagy többletkockázat
Megállapított CV vagy vesebetegség	Nagyon nagy többletkockázat	Nagyon nagy többletkockázat	Nagyon nagy többletkockázat	Nagyon nagy többletkockázat	Nagyon nagy többletkockázat

SRR: systolés vérnyomás; DRR: diastolés vérnyomás; CV: cardiovascularis; HT: hipertonia. A kis, a mérsékelt, a nagy és a nagyon nagy kockázat a 10 éves fatális vagy nem fatális CV eseményekre vonatkozik. A „többlet” kifejezés arra utal, hogy a kockázat minden kategóriában magasabb az átlagnál. SzK: szervkárosodás; MS: metabolikus szindróma. A szaggatott vonal azt mutatja, hogyan változhat a hipertonia meghatározása a teljes CV kockázat szintje alapján.

Az Egyesült Államokbeli Joint National Committee 2003-ban közölt [30] hipertonia irányelve (JNC 7) egyesítette a normális és a magas normális kategóriákat egy „prahypertoniának” nevezett egységes kategóriába. Ennek alapját a Framingham vizsgálat [31, 32] képezte, amelyben az ilyen egyénekben minden életkorban nagyobb eséllyel alakult ki hipertonia, mint azokban, akiknek a vérnyomása kisebb volt 120/80 Hgmm-nél (melyet „normális” vérnyomásnak neveztek). Az ESH/ESC bizottság úgy határozott, hogy ezt a terminológiát az alábbi okok miatt nem használja:

1. még a Framingham vizsgálatban is határozottan nagyobb volt annak a kockázata, hogy a magas normális vérnyomású (130–139/85–89 Hgmm) egyénekben hipertonia alakuljon ki, mint a normális (120–129/80–84 Hgmm) vérnyomásúakban [32, 33], így kevés ok van arra, hogy a két kategóriát egyesítsék;
2. ismerve a hipertonia szó laikus egyének számára ominózus jelentését, a „prahypertonia” kifejezés sok esetben szorongást kelthet és szükségtelen orvosi vizitekhez, vizsgálatokhoz vezethet [34];
3. a legfontosabb, hogy bár a 2003-as JNC 7 irányelv által minden prahypertoniás egyéneknek ajánlott életmódváltás értékes populációs stra-

tégia lehet [30], a gyakorlatban ez a kategória nagyon differenciált, olyan szélsőségekkel, mint a semmiféle beavatkozást nem igénylő egyének (például idős egyén 120/80 Hgmm vérnyomással), valamint azok a nagy vagy nagyon nagy kockázati profilú egyének (például stroke után vagy diabetesesek), akiknél gyógyszeres kezelés szükséges.

Összefoglalva, helyes lehetne a vérnyomás osztályozása a „hypertonia” szó használata nélkül. Ezt azonban gyakorlati okok miatt az 1. táblázatban megtartottuk azzal a megkötéssel, hogy a hipertonia valós küszöbértékének meghatározása rugalmas kell legyen, minden egyén esetében a teljes cardiovascularis kockázattól függően magasabb vagy alacsonyabb. Ezt a 2.3 fejezet és az 1. ábra részletesebben szemlélteti.

2.3 A teljes cardiovascularis kockázat (1. szövegdozoz)

2.3.1 A fogalom

A hipertonia-irányelvek hosszú időn át a vérnyomásértékekre, mint egyedüli vagy fő, a kezelés szükségességét és módját meghatározó változóra koncentráltak. Bár ezt a megközelítést a 2003-as JNC 7 irányelv [30]

1. szövegdozoz. Állásfoglalás: a teljes cardiovascularis kockázatról

- Hipertoniás betegekben a metabolikus kockázati tényezők és a szubklinikus szervkárosodások gyakoriak.
- A betegeket nemcsak a hipertonia fokának megfelelően, hanem a különböző kockázati tényezők, szervkárosodások és betegségek együttes előfordulásából eredő teljes cardiovascularis kockázat alapján is kell osztályozni.
- A kezelési stratégiáról (a gyógyszeres kezelés megkezdése, a kezelés küszöbértéke és célvérnyomása, a kombinációs kezelés használata, sztatin vagy más nem vérnyomáscsökkentő gyógyszer szükségessége) szóló döntések mindegyike jelentős mértékben függ a kiindulási kockázat szintjétől.
- Többféle módszer létezik, mellyel a teljes cardiovascularis kockázat megítélhető, de mindegyikük előnyökkel és hátrányokkal is jár. A teljes kockázat többletkockázattól, mérsékelt, nagy és nagyon nagy kategóriákra osztásának előnye annak egyszerűsége, így ez javasolható. A „többlet kockázat” kifejezés utal az átlagos kockázathoz társuló további kockázatra.
- A teljes kockázatot általában a 10 éven belüli cardiovascularis esemény bekövetkezésének abszolút kockázataként fejezik ki. Mivel ez jelentősen függ az életkortól, fiatal betegekben az abszolút teljes cardiovascularis kockázat kismértékű lehet a magas vérnyomás és a többlet kockázati tényezők ellenére is. Amennyiben kezelése elégtelen, ez az állapot éveken később részben irreverzibilis nagy kockázatu állapothoz vezethet. Fiatalabb betegekben a kezelési döntéseket inkább a relatív kockázat (azaz a populáció átlagos kockázatához képest viszonyított kockázattöbblet) meghatározása vezesse.

megtartotta, a 2003-as ESH-ESC irányelv [3] hangsúlyozta, hogy a hipertonia diagnózisa és kezelése a teljes (vagy globális) cardiovascularis kockázat meghatározásával kell összefüggnie. Ez az elképzelés azon alapszik, hogy a hypertoniás populáció csak kis részének van kizárólagosan csak vérnyomás-emelkedése, míg a nagy többség további kockázati tényezőkkel bír [35–39]; továbbá kapcsolat van a vérnyomás-emelkedés súlyossága és a cukor- és zsírsanyagcsere károsodása között is [40]. Ráadásul, amikor a vérnyomás és a metabolikus kockázati tényezők együttesen vannak jelen, egymást potenciálják, az egyes összetevők összegénél nagyobb teljes cardiovascularis kockázathoz vezetve [35, 41, 42]. Végül bizonyíték van arra, hogy nagy kockázatú egyéneknél az antihypertensív kezelés küszöbértékeinek és célértékeinek, valamint más kezelési stratégiáknak is különbözniük kell azoktól, melyeket a kisebb kockázatú egyéneknél használunk [3]. A hypertoniakezelés költséghatékonyságának maximalizálása érdekében a terápiás módszerek intenzitását a teljes cardiovascularis kockázattól függően kell megadni [43, 44].

2.3.2 A kockázatbecslés

A teljes cardiovascularis kockázat becslése egyszerű a betegek olyan csoportjaiban, mint

1. akiknél megelőzően cardiovascularis betegséget diagnosztizáltak,
2. akiknek 2-es típusú diabeteze vagy
3. 1-es típusú diabeteze van, és
4. olyan egyéneknél, akiknek egy extrém mértékű kockázati tényezője van.

Mindezen esetekben a teljes cardiovascularis kockázat nagy, mely intenzív cardiovascularis kockázatot csökkentő intézkedéseket tesz szükségessé, melyek a következő fejezetekben kerülnek ismertetésre. Nagyszámú hypertoniás beteg azonban nem tartozik a fenti kategóriák egyikébe sem. A nagy kockázatúak azonosítása a teljes cardiovascularis kockázatot becsülő modellek használatát teszi szükségessé,

hogy a terápiás módszerek intenzitását megfelelően lehessen beállítani.

A teljes cardiovascularis kockázat (azaz a cardiovascularis esemény bekövetkeztének abszolút esélye általában tíz év alatt) becslésére több számítógépes módszert fejlesztettek ki. Néhányuk azonban a Framingham vizsgálat eredményein alapszik [45], így csak néhány európai populációra alkalmazható, mivel jelentős különbségek vannak a coronaria és stroke események incidenciájában [12]. Újabb egy európai modell vált elérhetővé, mely a SCORE project által biztosított nagy adatbázison alapszik [46]. A SCORE táblázatok nagy és kis kockázatú európai országok számára is elérhetők. Ezek becslik a cardiovascularis (nemcsak coronaria) betegségek-ből származó halálozás tízéves kockázatát, és lehetővé teszik a táblázatok egyes országokra való kalibrálását, amennyiben ismertek a nemzeti halálozási statisztikák és a jelentős cardiovascularis kockázati tényezők prevalenciájának becslései. A SCORE modellt használták a HeartScore-ban, az ESC hivatalos, a cardiovascularis betegségek klinikai gyakorlati megelőzésének végrehajtását szolgáló kezelési útmutatójában, mely elérhető az ESC honlapján (www.escardio.org).

A 2003-as ESH/ESC irányelv [3] a teljes cardiovascularis kockázatot a WHO/ISH 1999-es irányelvben [2] javasolt tervzet alapján osztályozta a „normális” vagy a „magas normális” vérnyomás kiterjesztésekkel. Ezt az osztályozást a jelenlegi irányelv is megtartotta (1. ábra). Az „alacsony”, „mértékelt”, „magas” és „nagyon magas” kockázatokat használta a cardiovascularis morbiditás és mortalitás hozzávetőleges elkövetkező 10 éves kockázatának jelzésére, mely némiképpen hasonló a teljes cardiovascularis kockázat emelkedő szintjeihez, melyet a Framingham [45] vagy a SCORE [46] modellek alapján becsültek. A „többet” kifejezés annak hangsúlyozására használtuk, hogy a relatív kockázat minden kategóriában nagyobb, mint az átlagos kockázat. Bár a kategorikus osztályozás használata olyan adatokat eredményez, melyek általában kevésbé pontosak, mint a folya-

matos változókon alapuló egyenletekből származóak, ennek a megközelítésnek egyszerűsége az érdeme. A 2003-as WHO/ISH irányelv [47] a módszert tovább egyszerűsítette a magas és nagyon magas kockázati kategóriák egyesítésével, amelyeket hasonlóan tartottak, a kezelési döntések meghozatala szempontjából. A magas és nagyon magas kockázatú kategóriák elkülönítését a jelenlegi irányelv fenntartotta, ezáltal elkülönült teret megőrizve a szekunder prevenció (vagyis prevenció cardiovascularis betegségekben szenvedő betegek) számára. Ezekben a betegekben a magas kockázatú kategóriával összehasonlítva nem csak a teljes kockázat sokkal nagyobb, hanem több gyógyszerrel való kezelés lehet szükséges a normálistól a magasig terjedő vérnyomástartományban. Az 1. ábrán a szaggatott vonal jelzi, hogyan befolyásolja a teljes cardiovascularis kockázat értékelése a hipertonia definícióját, amikor ezt megfelelő módon úgy tekintik, mint azt a vérnyomásértéket, mely felett a kezelés haszna nagyobb, mint a kockázata [48].

A 2. táblázat mutatja azokat a legfontosabb klinikai változókat, melyeket a kockázat meghatározásában használni kell. Ezek a kockázati tényezőknél (demográfia, antropometria, korai cardiovascularis esemény családi előfordulása, vérnyomás, dohányzási szokások, cukor- és lipid-szintek), a célszerv károsodás mértékén, a diabetesen és társult klinikai betegségeken alapszanak, hasonlóan ahhoz, ahogyan azt a 2003-as irányelv ismerteti [3]. Az alábbi új szempontok emelendők ki:

1. A metabolikus szindróma [49] említésre került, mivel olyan kockázati tényezők csoportját jelenti, melyek gyakran társulnak magas vérnyomással, jelentősen fokozva a cardiovascularis kockázatot. Nem történt arra utalás, hogy ez patogenetikai entitást jelentene.
2. További hangsúlyt kapott a célszervkárosodás meghatározása, mivel a hypertoniához társulva több szerv szubklinikus károsodása jelzi a cardiovascularis betegségek

2. táblázat. A prognózist befolyásoló tényezők

Kockázati tényezők	Subklinikus szervkárosodás
<ul style="list-style-type: none"> Systolés és diastolés vérnyomás Pulzusnyomás (időskorban) Életkor (F > 55 év; N > 65 év) Dohányzás Dyslipidaemia <ul style="list-style-type: none"> TK > 5,0 mmol/l (190 g/dl) vagy: LDL-K > 3,0 mmol/l (115 mg/dl) vagy: HDL-K: F < 1,0 mmol/l (40 mg/dl), N < 1,2 mmol/l (46 mg/dl) vagy: TG > 1,7 mmol/l (150 mg/dl) 5,6–6,9 mmol/l (102–125 mg/dl) közötti éhgyomri vércukorszint Kóros glükóztolerancia-teszt Abdominális obesitas [haskörfogat > 102 cm (F), > 88 cm (N)] Korai KV-betegség a családi anamnézisben (F < 55 év, N < 65 év) 	<ul style="list-style-type: none"> BKH az EKG-n (Sokolow-Lyon > 8 mm; Cornell > 2440 mm x ms vagy: BKH° az echokardiográfián (BKTI F ≥ 125 g/m², N ≥ 110 g/m²) A carotis falának megvastagodása (IMT > 0,9 mm) vagy plakk A carotis-femorális pulzushullám sebessége > 12 m/s A boka/felkar RR index < 0,9 A szérumkreatinin-szint enyhe emelkedése: <ul style="list-style-type: none"> F: 115–133 μmol/l (1,3–1,5 mg/dl); N: 107–124 μmol/l (1,2–1,4 mg/dl) Alacsony becsült glomerularis filtrációs ráta* (< 60 ml/min/1,73 m²) vagy kreatininclearance** (< 60 ml/min) 30–300 mg/24 h microalbuminuria vagy az albumin/kreatinin arány: ≥ 22 (F); vagy ≥ 31 (N) mg/g kreatinin
Diabetes mellitus	Igazolt KV vagy vesebetegség
<ul style="list-style-type: none"> Az éhgyomri glükóz szint ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl) ismételt mérésekkel, vagy Cukorterhelés utáni szérumglükóz > 11,0 mmol/l (198 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> Cerebrovascularis betegség: ischaemiás stroke; agyvérzés; tranzienis ischaemiás attack Szívbetegség: myocardialis infarctus; angina; coronaria-revaszkularizáció; szívelégtelenség Vesebetegség: diabeteses nephropathia; vesekárosodás (szérumkreatinin F > 133, N > 124 μmol/l; proteinuria (> 300 mg/24 h) Perifériás artériás betegség Előrehaladott retinopathia: vérzések vagy exsudatumok, paillaoedema
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Megjegyzés: az öt kockázati tényezéből (abdominális obesitas, kóros éhgyomri szérum glükóz, RR ≥ 130/85 Hgmm, alacsony HDL-koleszterin és magas TG (lásd előbb)) három társulása metabolikus szindróma jelenlétét mutatja</p> </div>	

F: férfi; N: nő; KV: cardiovascularis betegség; IMT: intima-media vastagság; TG: triglicerid; K: koleszterin; **: Cockcroft–Gault-képlet; *: MDRD-képlet; °: Maximális kockázat koncentrikus BKH (balkamra-hypertrophia); magas BKTI (bal kamra tömeg index) falvastagság/sugár arány ≥ 0,42

- progressziójának folyamatosságát [50], mely jelentősen fokozza a kockázatot azon túl is, melyet egy kockázati tényező egyszerű jelenléte okoz. A különálló 3.6 fejezet tárgyalja a subklinikus szervkárosodások kimutatását; itt minden egyes subklinikus károsodás többletkockázatának bizonyítékai, valamint a javasolt határértékek megtalálhatók.
- A vesekárosodás markereinek listája kibővült, magában foglalja a kreatininclearance becslésének Cockcroft-Gault képletét [51] vagy a glomerularis filtrációs rátát az MDRD képlet [52] alapján, mivel bizonyított, hogy ezek a becsült értékek pontosabb mutatói a veseműködés zavarához társuló cardiovascularis kockázatnak.
 - A microalbuminuriát napjainkban a szervkárosodás meghatározása elengedhetetlen komponensének tartják, mivel kimutatása könnyű és viszonylag olcsó.
 - A koncentrikus balkamra-hypertrophiát a szív olyan szerkezeti pa-

ramétereként azonosították, mely jelentősebben fokozza a cardiovascularis kockázatot.

- Az ajánlás úgy készült, hogy amikor csak lehetséges, a szervkárosodást a különböző szövetekben (úm. szív, vérerek, vese és az agy) határozzák meg, mivel a több szervet érintő károsodás rosszabb prognózissal jár együtt [53].
- Az emelkedett pulzushullám sebesség, mint a nagy artériák merevségének korai mutatója, felkerült a prognózist befolyásoló tényezők listájára [54, 55], azzal a fenntartással, hogy hozzáférhetősége a klinikai gyakorlatban korlátozott.
- Az alacsony (< 0,9) boka/felkar vérnyomás-arányt az atherosclerosis és a fokozott cardiovascularis kockázat viszonylagosan könnyen mérhető markereként említik [56].
- A szervkárosodás meghatározása nemcsak a kezelés előtt (a kockázat osztályozásának céljából) ajánlott, hanem a kezelés során is, mivel bizonyított, hogy a balkamra-hypertrophia és a protein-

uria csökkenése a kezelés hatására kialakuló cardiovascularis védelmet jelzi [57–61].

- Több oka lehet annak, hogy a magas szívfrekvenciát a kockázati tényezők közé soroljuk, mivel egyre több a bizonyíték arra, hogy a magas szívfrekvencia-értékek kapcsolatban állnak a cardiovascularis morbiditással és mortalitással, mint ahogyan a bármely okból bekövetkező halálozással is [62–65]. Szintén bizonyított, hogy a magas szívfrekvencia fokozza az újonnan kialakuló hypertonia kockázatát [66, 67] és gyakran társul anyagcserezavarokkal és metabolikus szindrómával [67–69]. A széles értéktartományban elfogadott nyugalmi szívfrekvencia miatt (60–90 ütés/min) azonban nincs olyan ajánlható szívfrekvencia-határérték, mely növelné a teljes cardiovascularis kockázat besorolásának pontosságát.
- A magas vagy nagyon magas kockázati csoportba soroló fő diagnosztikai elemeket a 3. táblázat

foglalja össze. Érdemes felfigyelni arra, hogy a többszörös kockázati tényezők, a cukorbetegség vagy a szervkárosodás, még magas normális vérnyomásérték esetén is, a magas kockázati csoportba sorolja a hypertoniás beteget.

3. táblázat. Nagy/nagyon nagy kockázatú betegek

- ≥ 180 Hgmm systolés és/vagy ≥ 110 Hgmm diastolés vérnyomás
- ≥ 160 Hgmm systolés és alacsony (< 70 Hgmm) diastolés vérnyomás
- Diabetes mellitus
- Metabolikus szindróma
- ≥ 3 cardiovascularis kockázati tényező
- Az alábbi szubklinikus szervkárosodások közül egy vagy több:
 - Elektrokardiográfián (különösen strain) vagy echokardiográfián (különösen koncentrikus) balkamra-hypertrophia
 - Carotisfal-megvastagodás vagy ultrahanggal kimutatott plakk
 - Fokozott artériás merevség (stiffness)
 - Mérsékelten emelkedett szérum-kreatinin-szint
 - Csökkent becsült glomerularis filtrációs ráta vagy kreatininclearance
 - Microalbuminuria vagy proteinuria
- Igazolt cardiovascularis vagy vesebetegség

2.3.3 A korlátok

A cardiovascularis kockázat becslésére szolgáló, minden jelenleg elérhető modellnek vannak korlátai, amelyeket tisztán kell látni. A teljes cardiovascularis kockázat modelljei nem veszik figyelembe a kockázati tényező vagy betegség fennállásnak tartamát és a modellek osztályozása általában csak néhány kockázati tényezőn alapszik, miközben korlátozott figyelmet fordít más, a cardiovascularis kimenetelt befolyásoló változókra (úm. a testmozgás és a stressz) [70]. Ráadásul a teljes kockázat számításában a célszerv károsodás jelentősége attól függ, milyen körülmények között történik (a rendelkezésre álló módszerekkel) a károsodás mérése. Több egyéb, a célszervkárosodásra utaló marker is létezik, melyeket a 2. táblázat nem sorol fel, mivel mérésük nehéz, prognosztikai jelentőségük kevésbé megalapozott vagy a gyakorlatban problémát okoznak (kevésbé elérhetőek, a vizsgáló gyakorlatosságától nagyon függenek, nem

standardizáltak, időigényesek, invazívak, drágák stb.). Mivel azonban ezek a mérőmódszerek jelenleg kiterjedt vizsgálatok tárgyát képezik, így a közeljövőben hasznosabbá válhatnak, ezért a 3.6 fejezetben és a 4. táblázatban ismertetésre kerülnek klinikai értékük és korlátaik elemzésével együtt. A kérdést a 3.6 fejezet részletesebben ismerteti.

A koncepciók korlátokat szintén említeni kell. Nem szabad elfelejteni, hogy a teljes cardiovascularis kockázat becslésének értelme az, hogy a korlátozott források legjobb felhasználását tegye lehetővé a cardiovascularis betegségek megelőzésében, vagyis hogy a megelőzés eszközeit a kockázat mértékéhez viszonyítva osztályozza. Mégis a magán vagy közegészségügyi szolgáltatók gyakran használják az abszolút kockázat besorolását egy olyan határ megállapítására, mely alatt a kezelést elutasítják. A cardiovascularis betegségek 10 év alatti kockázatának 20%-os küszöbértéke önkényes és egyszerűsítő, olyan határértékként való használata pedig, amely felett intenzív beavatkozások szükségesek, míg alatta nem szükséges semmit tenni, nem támogatható. Észre kell venni azt, hogy az életkor erős hatással bír a teljes cardiovascularis kockázat modelljeire. Olyannyira erős a hatása, hogy valószínű, hogy a fiatal felnőttek

(elsősorban a nők) még akkor sem érik el a nagy kockázat szintjét, ha egynél több fő kockázati tényezővel rendelkeznek és a relatív kockázatuk (azaz a valós kockázat az egyenrangúakkal összehasonlítva) egyértelműen emelkedett. Ezzel szemben az idős (azaz 70 év feletti) férfiak gyakran elérik a teljes kockázat magas szintjét, miközben egyenrangúakhoz viszonyítva igen kis mértékű a kockázatonövekedés. Ezeknek az a következménye, hogy a források többsége az idősebb egyénekre koncentrálódik, akiknek a valószínű élettartama a beavatkozás ellenére is viszonylag rövid, míg kevés figyelmet kapnak azok a fiatal egyének, akiknek relatív kockázata magas annak ellenére, hogy beavatkozás hiányában a fokozott kockázat hosszú idejű expozíciója miatt magas és részlegesen irreverzibilis kockázati helyzet alakulhat ki középkorukban, amely potenciálisan csökkentheti egyébként hosszabb életkilátásukat. Minthogy azt már a 2003-as ESH-ESC irányelv [3] is javasolta, ezek a hibák elkerülhetők, ha fiatal egyéneknél a relatív kockázatot használjuk a kezelés szükségességének és intenzitásának iránymutatójaként. A Fourth Joint European Task Force által kiadott [71], a cardiovascularis betegségek klinikai gyakorlatban történő megelőzésére szolgáló irányelvek korszerűsítésével, a HeartScore

4. táblázat. A szervkárosodás néhány markerének elérhetősége, prognosztikai érték és költsége (0 és 4+ között értékelve)

Markerek	Cardiovascularis prediktív érték	Elérhetőség	Költség
EKG	++	++++	+
Echokardiográfia	+++	+++	++
Carotis intima-media vastagság	+++	+++	++
Artériás merevség (stiffness) (pulzushullám sebesség)	++	++	+
Boka/felkar index	++	++	+
A coronariák kalciumtartalma	+	+	++++
Cardialis/érszöveti összetétel	?	+	++
Keringő kollagén markerek	?	+	++
Endothel-funkciózvar	++	+	+++
Agyi lacunák/fehérállományi léziók	?	++	++++
Becsült glomerularis filtrációs ráta vagy kreatininclearance	+++	++++	+
Microalbuminuria	+++	++++	+

kezelési rendszer (www.escardio.org) használatával ez lehetséges. Fontos emlékezni arra, hogy azoknál a fiatal egyéneknél, akik csak életkoruk alapján bírnak alacsony abszolút kockázattal, de fontos kockázati tényezőkkel is rendelkeznek, nem farmakológiai, és ha szükséges, farmakológiai kezelést kell bevezetni, hogy kockázati profiljuk javuljon, és hogy a későbbi életkorban magas kockázatú állapot kialakulását megelőzzük. Kezelés hiányában ez még korábban bekövetkezhet, mint amit a kockázati táblázatok mutatnak, mivel a kockázati tényezők az életkorral egyre kifejezettebbé válnak és az élethosszig tartó emelkedett vérnyomás gyakran szervkárosodás kifejlődésével jár.

3. DIAGNOSZTIKA

A diagnosztikai módszerek az alábbiakat célozzák:

1. megállapítsák a vérnyomás magasságát;
2. azonosítsák a szekunder hipertónia okait;
3. értékeljék a teljes cardiovascularis kockázatot más kockázati tényezők, szervkárosodás vagy társuló betegségek vagy klinikai állapotok keresésével.

A diagnosztikai eljárások tartalmazzák:

- az ismételt vérnyomásmérést,
- a kórtörténetet,
- a fizikális vizsgálatot,
- a laboratóriumi és eszközös vizsgálatokat.

Ezek némelyikét minden magas vérnyomással rendelkező egyén esetében a rutin kivizsgálás részének kell tartani; némelyiküket csak a fejlett európai egészségügyi rendszerekben lehet kiterjedten használni és ajánlani; némelyikük csak akkor javasolt, amikor az alapvizsgálatok vagy a beteg kórlefolása alapján szükségességük felmerül.

3.1 Vérnyomásmérés

A vérnyomást jelentős spontán napi, valamint napok, hónapok és évszakok közötti változékonyság jellemzi [72–74]. Emiatt a hipertónia diagnózisának többszörös vérnyomásmérésen kell alapulnia, melyeket különálló alkalmakkor kell végezni egy adott időszakon belül. Ha a vérnyomás csak alig emelkedett, több hónap alatt ismételt vérnyomásméréseket kell végezni a beteg „szokásos” vérnyomásának (amennyire csak lehetséges) pontos meghatározására. Másrészt, ha a beteg vérnyomás-emelkedése jelentősebb, hypertóniához társuló szervkárosodása, nagy vagy nagyon nagy cardiovascularis kockázati profilja van, az ismételt méréseket rövidebb idő alatt (hetek vagy napok) kell elvégezni. Általában a hipertónia diagnózisának legalább vizitenkénti két vérnyomásmérésen és két-három viziten kell alapulnia, bár igen súlyos esetekben a diagnózis egyetlen viziten történt méréseken is alapulhat. A vérnyomást mérheti az orvos vagy a nővér a rendelőben vagy a kórházban (rendelői vagy kórházi vérnyomás), a beteg vagy hozzátartozója otthoni környezetben vagy automatikusan 24 órán át. A European Society of Hypertension ajánlása [75] alapján ezek a módszerek az alábbiakban összegezhetők.

3.1.1 Rendelői vagy kórházi vérnyomás

A vérnyomás mérhető higanyos sphygmomanometerrel, melynek különböző részeit (gumicsövek, szelepek, a higany mennyisége stb.) üzemi módon kell tartani. Más nem invazív eszközök (auscultációs vagy oszcillometriás félautomata eszközök) szintén használhatók, illetve egyre fontosabbá fognak válni a higany orvosi használatra történő progresszív tiltása miatt. Ezeket az eszközöket azonban a megfelelő előírások és honlap (www.dableducational.org) szerint hitelesíteni kell ([76] és pontosságukat időszakonként a higanyos sphygmomanometriás értékekkel összehasonlítva kell ellenőrizni. A megfelelő rendelői vérnyomásmérés előírásait a 2. szövegdozoz foglalja össze.

2. szövegdozoz. Vérnyomásmérés

Vérnyomásmérés esetén gondoskodni kell az alábbiakról:

- Tegye lehetővé, hogy a beteg néhány percig csendes szobában foglaljon helyet a vérnyomásmérés megkezdése előtt.
- Legalább két mérést végezzen 1-2 perc különbséggel elválasztva, valamint kiegészítő méréseket, ha az első két mérés jelentősen különbözik.
- Használjon standard mandzsettát (12–13 cm hosszú és 35 cm széles), de legyen elérhető egy nagyobb és egy kisebb mandzsetta is elhízott és sovány felkarú betegek számára is. Gyermekeknél a kisebb mandzsetta használandó.
- Legyen a mandzsetta a szív magasságában, bármilyen is a beteg helyzete.
- A systolés és diastolés vérnyomás meghatározására használja az I. és V. (eltűnési) fázisú Korotkov-hangokat.
- Az első vizit alkalmával mindkét karon mérje meg a vérnyomást, hogy az esetleges perifériás verőérbetegség miatti különbségeket kimutassa. Ebben az esetben a magasabb értéket vegye figyelembe.
- Idős betegekben, diabetesesekben és más olyan állapotokban, amelyekben a posturalis hypotonia gyakori vagy gyanítható, a vérnyomást az álló testhelyzet felvétele után 1 és 5 perccel is mérje meg.
- Mérje meg a szívfrekvenciát a pulzus tapintásával (legalább 30 másodpercig) a második mérést követően, ülő helyzetben.

3.1.2 Ambuláns vérnyomás (3. szövegdozoz)

A betegek ambuláns vérnyomásmérésének céljára számos (többségében oszcillometriás) eszköz érhető el, melyek közel normális életvitelt tesznek lehetővé a mérés során. Információt adnak a 24 órás átlagos vérnyomásról, valamint rövidebb időszakok, úgy mint a nappal, az éjszaka és reggel átlagos értékéről. Ezeket az információkat nem helyettesítik a konvencionális vérnyomásmérésből származó méréseket. Fontos járulékos klinikai információknak tekinthetők, mivel keresztmetszeti és hosszmetzeti vizsgálatok kimutatták, hogy a rendelői vérnyomásmérések összefüggése a 24 órás vérnyomásméréssel és így a napi élet során előforduló értékekkel korlátozott [77–79]. Ezek a vizsgálatok szintén kimutatták, hogy az ambuláns vérnyomás:

1. szorosabban függ össze a hypertóniához társuló szervkárosodással és annak kezelés hatására történő változásával, mint a rendelői vérnyomás [80–85];
2. összefüggése a cardiovascularis eseményekkel meredekebb, mint amelyet a rendelői vérnyomással kapcsolatban észleltek, és jobban jelzi a cardiovascularis kockázatot, mint a rendelői vérnyomásértékek mind populációs szinten, mind kezelt és kezeletlen hypertóniásokban [86–96];
3. végül a kezelés hatására bekövetkező vérnyomáscsökkenés mértékét nagyobb reprodukálhatósága miatt pontosabban méri, mint a rendelői vérnyomás [97, 98], valamint nincs vagy alig van „fehérköpeny” [99] és placebo hatása [100, 101].

Bár a fenti előnyök egy részét a rendelői vérnyomásmérések számának növelésével is el lehet érni [82, 98], a 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás hasznos lehet a diagnózis időpontjában és a kezelés során bizonyos időközönként. Erőfeszítéseket kell tenni annak érdekében, hogy az ambuláns vérnyomás-monitorozás valóban 24 órát foglaljon magába, hogy mind a nappali, mind az éjszakai vérnyomásprofilról, a nappali-éjszakai vérnyomáskülönbségről, a reggeli vérnyomás-emelkedésről és a vérnyomásvariabilitásáról információkat szerezhessünk. A nappali és éjszakai vérnyomásértékek és kezeléssel kapcsolatos változásaik egymással összefüggenek [78, 79], de az éjszakai vérnyomás prognosztikai értéke felülmúlja a nappali vérnyomásét [87, 89–92, 94]. Emellett az olyan betegekben, akiknél a vérnyomás éjszakai süllyedése lecsökkent (non-dipper) [102], nagyobb a szervkárosodás előfordulása és rosszabb a kimenetel, bár néhány vizsgálatban ez a prognosztikai érték elveszett, amikor a multivariáns analízis magában foglalta a 24 órás átlagos vérnyomást is [87, 88, 90, 92, 93, 103–106]. Szintén bizonyíték van arra, hogy a cardialis és cerebrovascularis események prevalenciája reggeli csúcscsal bír [107–110], mely valószínűleg az alvásból ébredésbe való átme-

3. szövegdoz. Állásfoglalás: ambuláns és otthoni vérnyomásmérés

Ambuláns vérnyomásmérés

- Bár a rendelői vérnyomásmérés tekintendő referenciának, az ambuláns vérnyomás javíthatja a cardiovascularis kockázat előrejelzését kezelt és kezeletlen betegekben.
- A rendelői és ambuláns vérnyomás normális értékei különbözőek (5. táblázat).
- 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás különösen indokolt, amikor
 - ugyanazon vagy különböző viziteken a rendelői vérnyomás variabilitása jelentős
 - magas rendelői vérnyomásértéket mérünk egyébként kis teljes cardiovascularis kockázatú betegekben
 - jelentős a különbség az otthon és a rendelőben mért vérnyomásértékek között
 - a gyógyszeres kezeléssel szemben rezisztens hypertonia gyanítható
 - hypotóniás epizódok gyaníthatók, különösen idős és diabeteses betegekben
 - a rendelői vérnyomás emelkedett terhes nőnél és praeclampsia gyanítható

Otthoni vérnyomásmérés

- A vérnyomás otthoni önmérése klinikai értékkel bír, prognosztikai jelentősége napjainkban kimutatott. Ezekre a mérésekre biztatni kell a betegeket, hogy:
 - több információk legyen a kezelés vérnyomáscsökkentő hatásáról annak mélypontján, így a terápiás lefedettségéről a dózistól dózsig terjedő szakaszban
 - javítsa a beteg terápiás adherenciáját
 - ha kétségek vannak az ambuláns vérnyomás-monitorozási adatok technikai megbízhatóságával/ környezeti tényezőivel kapcsolatban
- A vérnyomás otthoni mérése nem javasolt, amikor:
 - szorongást okoz a betegnek
 - a kezelési mód önkényes módosításához vezet

A rendelői és ambuláns vérnyomás normális értékei különbözőek (5. táblázat).

netkor bekövetkező éles vérnyomás-emelkedéssel [72, 111–113], valamint a fokozódó vérlemezke-aggregációs képességgel, csökkent fibrinolitikus aktivitással és a fokozott szimpatikus aktivitással áll kapcsolatban [114–118]. A szervkárosodás romlása és az események incidenciájának növekedése szintén kapcsolatban áll a vér-

nyomás-variabilitással, amennyiben azt az átlagérték körüli standard deviációval határozzuk meg [119–121]. Bár ezekben a vizsgálatokban a zavaró tényezők szerepét nem mindig zárták ki, a vérnyomás variabilitás független szerepét újabban egy hosszú távú obszervációs vizsgálat is alátámasztotta [122].

Az ambuláns vérnyomás-monitorozásnál [75] gondoskodni kell az alábbiakról:

- Csak nemzetközi standardizált protokollok szerint validált eszközt használjon.
- Megfelelő méretű mandzsettát használjon és hasonlítsa össze a kezdeti értékeket sphygmomanométerrel mért értékekkel és ellenőrizze, hogy a különbség nem nagyobb, mint ± 5 Hgmm.
- Állítsa be az automatikus méréseket 30 percnél nem hosszabb időtartamokra, hogy megfelelő mennyiségű értéket kapjon és az órák legtöbbször tudja mérni akkor is, ha néhány mért műtermék miatt el kell vetni.
- Az eszköz automatikus leengedésének sebessége ne legyen több 2 Hgmm/s-nál.
- Tájékoztassa a beteget, hogy normális aktivitást végezzen, de tartózkodjon a kimerítő gyakorlatoktól, és tartsa a karját nyújtva és mozdulatlanul, amíg a mandzsetta fel van fújva.
- Kérje meg a beteget, hogy naplójában számoljon be a szokatlan eseményekről és az éjszakai alvás minőségéről és időtartamáról.
- Végezzen másik ambuláns vérnyomásmérést, ha az első vizsgálat a gyakori műtermékek miatt az elvárt mérések 70%-ánál kevesebbet tartalmaz. Bizonyosodjon meg arról, hogy az értékelhető mérések aránya hasonló a nappali és éjszakai periódusban.
- Emlékezzon arra, hogy az ambuláns vérnyomás általában több Hgmm-rel alacsonyabb, mint a rendelői vérnyomás [123–125]. Mint azt az 5. táblázat mutatja, a különböző populációs vizsgálatok azt igazolták, hogy a rendelői 140/90 Hgmm érték megfelel 125–130 Hgmm sys-

5. táblázat. Vérnyomás küszöbértékek a hipertonia definíciójához különböző mérőmódszerekkel (Hgmm)

	Systolés vérnyomás	Diastolés vérnyomás
Rendelői vagy kórházi	140	90
24 órás	125–130	80
Nappali	130–135	85
Éjszakai	120	70
Otthoni	130–135	85

tolés és 80 Hgmm diastolés 24 órás átlagos értéknek, míg a megfelelő átlagos nappali és éjszakai érték 130–135/85, illetve 120/70 Hgmm. Ezek az értékek az ambuláns vérnyomásmérés során diagnosztizált hipertonia határértékeként tekinthetők.

- A klinikai döntésnek elsősorban az átlagos 24 órás, nappali és/vagy éjszakai értékeken kell alapulnia. Az ambuláns vérnyomásmérésből származó egyéb információk [úm. reggeli vérnyomás-kiugrás (surge) és a vérnyomás standard deviációja] klinikailag ígéretesek, de ez a terület még mindig kutatási fázisban van.

3.1.3 Otthoni vérnyomásmérés (3. szövegdoboz)

A vérnyomás otthoni mérése nem biztosítja azt az átfogó információt a mindennapi vérnyomásértékekről, mint amit az ambuláns vérnyomásmérés lehetővé tesz. Azonban különböző napokon a mindennapi élethez hasonló feltételek közötti értékeket adhat. A néhány napos periódusok átlagértékei az ambuláns vérnyomás számos előnyével rendelkeznek, így mentesek a szignifikáns fehérköpeny-hatástól, reprodukálhatóbbak és a rendelői értékeknel jobban jelzik előre a szervkárosodás meglétét és progresszióját, valamint a cardiovascularis kockázatot [81, 89, 90, 92, 126, 127]. Ezért megfelelő időszakokra az otthoni vérnyomásmérés ajánlható a kezelés előtt és alatt is, mivel ez a viszonylagosan olcsó procedura javíthatja a betegek kötődését a kezeléshez [128].

Amikor otthoni vérnyomásmérést tanácsol [75]:

- Javasolja validált eszközök használatát. A jelenleg elérhető, a vérnyomást a csuklón mérő eszközök közül kevés a megfelelően validált [76]; amennyiben bármely ilyen eszköz használatára kerül sor, ajánlani kell, hogy a mérés során a kar a szív magasságában legyen.
- Résztesse előnyben a félautomata eszközöket a higanyos sphygmanometerrel szemben, hogy elkerülje használatának megtanítását és azt a hibalehetőséget, ami a hallászavarból következik idősebbeknek esetében.
- Tájékoztassa a beteget, hogy a méréseket ülő helyzetben, pár perc pihenést követően, lehetőleg reggel és este végezze. Tájékoztassa arról, hogy a vérnyomás spontán variabilitása miatt az értékek a mérések között különbözhetnek.
- Tartózkodjon attól, hogy túl sok érték mérését kérje, és bizonyosodjon meg arról, hogy a mérések magukba foglalják a gyógyszer bevétele előtti időszakot is, hogy információja legyen a kezelés hatásának időtartamáról.
- Emlékezzen arra, hogy ahogyan az ambuláns vérnyomás-monitorozás esetében, úgy az otthoni normálértékek is alacsonyabbak a rendelői vérnyomásnál. Vegye a 130–135/85 Hgmm értéket úgy, mint ami körülbelül megfelel a rendelői vagy kórházi 140/90 Hgmm értéknek (5. táblázat).
- Adjön a betegnek egyértelmű tájékoztatást, hogy az orvost a mért értékek megfelelő dokumentációjával kell ellátnia, és tartózkodjon a kezelési mód önkényes megváltoztatásától.

3.1.4 Izolált rendelői vagy fehérköpeny-hypertonia

Néhány beteg esetében a rendelői vérnyomásértékek folyamatosan magasak, míg a nappali vagy 24 órás vérnyomás vagy az otthoni vérnyomás normáltartományon belüli. Ezt az állapotot széles körben „fehérköpeny-hypertoniának” ismerik [129], bár a jobban leíró és kevésbé mechanisztikus „izolált rendelői (vagy kórházi) hipertonia” kifejezés részesítendő előnyben, mivel a rendelői vérnyomáskülönbség nem arányos azzal a rendelői vérnyomás-emelkedéssel, amit az orvos vagy nővér jelenléte vált ki [130], vagyis az igazi „fehérköpeny-hatással” [131, 132]. A terminológiától függetlenül, napjainkban bizonyított, hogy az izolált rendelői hipertonia az általános populáció körülbelül 15%-ban lehet jelen és jelentős hányadot (egyharmad vagy annál több) képezheti hypertoniás betegekben [106, 133, 134]. Bizonyíték van arra, hogy a az izolált rendelői hypertoniás egyének cardiovascularis kockázata kisebb, mint azoké, akiknek mind a rendelői, mind az ambuláns vérnyomása emelkedett [90, 92, 106, 133–138]. Több, bár nem mindegyik vizsgálat számolt be azonban arról, hogy ezekben a betegekben a normális vérnyomású betegeknel nagyobb a szervkárosodás vagy a metabolikus szindróma prevalenciája, mely arra utal, hogy klinikailag nem ártatlan jelenség [133]. Kedvezőtlen prognosztikai jelentőségéről kevésbé egységesek a bizonyítékok a kemény végpontú vizsgálatokban, amikor az adatokat életkorhoz és nemhez megfelelően illesztettek [92, 106, 133, 138], de ismert egy közlemény, mely szerint a cardiovascularis események kockázata a normális vérnyomással rendelkező egyének és a mind a rendelőben, mind az otthon kívül hypertoniásnak bizonyult betegek között esik [133].

Nehéz előjelezni azt, hogy a rendelőben hypertoniásnak bizonyuló betegből melyiknek lesz izolált rendelői hypertoniája, de ez az állapot gyakoribb I. fokú (enyhén) hypertoniás nőknél, idősebb korban, nem dohányzóknál, nemrég kezdődő hypertoniában és amikor a rendelői vér-

nyomásmérések száma korlátozott [75]. Izolált rendelői hypertoniát kell diagnosztizálni akkor, amikor a rendelői vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm legalább három alkalommal, míg a 24 órás átlagos és nappali vérnyomás normális tartományon belüli. Diagnózis alapulhat otthoni vérnyomásértékeken is (amikor több otthoni mérés átlaga $< 135/85$ Hgmm és a rendelői értékek $\geq 140/90$ Hgmm), figyelembe véve azt, hogy azok az izolált rendelői hypertoniás egyének, akiket ambuláns vérnyomás-monitorizálással diagnosztizáltak nem teljesen ugyanazt a csoportot alkotják, mint az otthoni vérnyomásmérésekkel diagnosztizáltak [133, 139]. Néhány egyén magas otthoni és normális ambuláns vérnyomásértékkel bírhat és vice versa. Az izolált rendelői hypertonia felismerését a metabolikus kockázati tényezők és a szervkárosodások keresése kell kövesse. Gyógyszeres kezelést kell beállítani, ha szervkárosodás vagy magas cardiovascularis kockázati profil igazolódik. Életmódváltás és szoros követés azonban minden izolált rendelői hypertoniás beteg esetében javasolt még akkor is, amikor döntés született arról, hogy farmakológiai kezelést nem kell elkezdeni.

3.1.5 Izolált ambuláns vagy maszkírozott hypertonia

A „*fehérköpeny-hypertoniával*” ellentétes jelenség szintén ismert: normális rendelői vérnyomással ($< 140/90$ Hgmm) bíró egyéneknek magas ambuláns vagy otthoni vérnyomásértékei lehetnek; ezt az állapotot „*izolált ambuláns hypertoniának*” vagy „*maszkírozott hypertoniának*” nevezik [92, 95, 106, 132–134, 137, 139–141]. Populációs prevalenciája körülbelül ugyanannyi, mint amennyi az izolált rendelői hypertoniáé [106, 133, 134, 141] és úgy számították, hogy 7 vagy 8 olyan betegből, akinek rendelői vérnyomása normális, 1 eshet ebbe a kategóriába [133]. Bár kevés információ áll rendelkezésre ennek a betegségnek időbeni állandóságáról [142], az ilyen egyének esetében kimutatták, hogy a szervkárosodás prevalenciája a normálnál nagyobb [139], a metabolikus

kockázati tényezők prevalenciája emelkedett [133] a valóban normális vérnyomással bíró egyénnel összehasonlítva. Kimeneti vizsgálatok arra utaltak, hogy a maszkírozott hypertonia fokozza a cardiovascularis kockázatot, mely közel olyannak tűnik, mint a rendelőben és azon kívül is hypertoniásoké [92, 106, 133, 134, 137, 141].

Összefoglalva, az utóbbi néhány évben készült vizsgálatok növekvő számú bizonyítékot szolgáltatottak a rendelőn kívüli vérnyomásmérés klinikai jelentőségével kapcsolatban, mivel ezek pontosabban jellemzik a hypertonia súlyosságát és azonosítják a magasabb kockázati profilt néhány nyilvánvalóan normális vérnyomású egyénben. Egy újabb hosszú távú obszervációs vizsgálatban a halálozás 12 éves kockázatát progresszíven növelte a rendelői, otthoni és a 24 órás definíció szerint normális vérnyomású állapothoz képest az, egy, két vagy három mérési módban hypertoniásnak bizonyult állapot [133]. Az ambuláns és otthoni vérnyomás hasznos információt szolgáltathat még akkor is, ha a rendelői vérnyomás nyilvánvalóan nem emelkedett, különösen olyan betegekben, akiknél többszörös kockázati tényező és szervkárosodás van jelen.

3.1.6 Vérnyomás fizikai munka és laboratóriumi stressz során

Laboratóriumi körülmények között mind fizikai, mind szellemi stresszorokat használnak a vérnyomás ingerekre adott válaszához, azok lehetséges klinikai hasznosságának megállapítására. A fizikai stressz magában foglalja az aktív (dinamikus vagy statikus gyakorlatok) vagy a passzív (mint például a cold pressor teszt) fizikai tevékenységeket. Mentális stresszt matematikai, technikai vagy döntési természetű problémákkal váltanak ki [143].

Minden stresszor növeli a vérnyomást; a variabilis egyéni vérnyomásválaszt értékeli az újonnan kialakuló hypertonia, célszervkárosodás és a váratlan cardiovascularis betegség és halál előrejelzésében.

A későbbi hypertonia előrejelzésére vonatkozó adatok ellentmondások

[144]. Néhány vizsgálat az újkeletű hypertonia szignifikáns és független kockázatát mutatta ki azokban az egyénekben, akik aránytalan terhelési vérnyomás választ adtak [145], valamint férfi állami tisztviselők szellemi stresszre adott vérnyomás-reakciói prediktívnek bizonyultak a 10 éves követés során a későbbi vérnyomásértékekre és hypertoniára [146]. A későbbi vérnyomásértékek varianciájának azonban csak kis része volt magyarázható a szellemi stresszre adott különböző válaszokkal, míg más vizsgálatok [147] negatív eredményre vezettek.

Ami a szervkárosodást illeti, normális vérnyomású és hypertoniás egyéneken végzett vizsgálatok legtöbbször nem talált szignifikáns kapcsolatot a dinamikus terhelés presszor hatása és a bal kamrai hypertrophia között, a nyugalmi vérnyomás megfelelő illesztését követően [148–154]; egy újabb közleményben azonban az igazolódott, hogy a systolés vérnyomás változása a nyugalmi értékről a szubmaximális terhelésre praehypertoniás egyénekben a balkamra-hypertrophia erős prediktora [155]. A vérnyomás reaktivitás statikus terhelésre adott válaszához jelentőségét ritkán vizsgálták, de egy tanulmányban nem találtak szignifikáns összefüggést a kézszorításra adott vérnyomásválasz és a bal kamra tömege között [156], a cold pressor teszt által kiváltott vérnyomás-emelkedés prediktív volt a balkamra-tömegre az egyik vizsgálat szerint [153], míg egy másik szerint nem [157]. Egy újabb vizsgálat szerint egy számtani feladat vérnyomásra kifejtett hatása szignifikáns kapcsolatban állt a bal kamra koncentrikus remodellingjével, de nem a balkamra-tömeggel [158], míg további vizsgálatokban nem találtak kapcsolatot a balkamra-szerkezete és a vérnyomás-reaktivitás típusa között [153, 157].

Ellentmondó bizonyítékok vannak arra, hogy a kerékpárterhelésre adott eltúlzott vérnyomásválasz képes-e előre jelezni a cardiovascularis morbiditást és mortalitást, a nyugalmi értéktől függetlenül is [149, 159], bár egy 21 éves követéses vizsgálat nemrégiben kimutatta, hogy mind a fekvő,

mind a 6 perces terheléses systolés vérnyomás prediktív információt ad a cardiovascularis halálzásra, különösen az enyhe vérnyomás-emelkedéssel bíró egyéneknél [160]. A helyzet azonban súlyosabb hypertoniában más lehet. Hogy a terhelés alatti excesszív vérnyomás-emelkedés prognosztikai információt ad-e a nyugalomban mért vérnyomáshoz képest, az a terhelés perctérfogatra kifejtett hatásától függhet. Ha a perctérfogat terhelésindukált emelkedése károsodott, mint ahogy súlyos hypertoniában látható, a terheléses vérnyomás nem hordozhat továbbra is független prognosztikai jelentőséget. Van bizonyíték arra, hogy a terhelés során a szisztémás vascularis rezisztencia csökkenésének károsodása rosszabb prognózist hordoz [159, 161].

Összefoglalva, a fizikai és szellemi stresszorokra adott vérnyomásválasz, a jövőbeni hypertonia és a célszervkárosodások független kapcsolatát vizsgáló tanulmányok eredményei nem konzisztensek, a járulékos felderített variancia kicsi, még ha szignifikáns is. Ami a cardiovascularis események előrejelzését illeti, a fent említett 21 éves követéses vizsgálat arra utal, hogy a terheléses teszt némi járulékos prognosztikai információt adhat, legalábbis olyan egyéneknél, akiknek vérnyomás emelkedése enyhe, mivel más kockázati tényező vagy szervkárosodás hiányában a kezelés szükségességét illető döntés nehéz lehet. Végül nem szabad megfeledezni arról, hogy a terhelés során a nem invazív vérnyomásmérések a systolés értékekre korlátozódnak, valamint pontosságuk a nyugalmi értékeknél jóval kisebb.

3.1.7 A centrális vérnyomás

Az artériás ágrendszeren bejövő és visszaverődő nyomáshullámok változó szuperpozíciója miatt az aorta systolés és pulzus nyomása (úm. a szívre, agyra és vesére kifejtett nyomás) eltérő lehet a szokványosan mért brachialis nyomástól [162]. Ráadásul régóta ismeretes az az állítás, hogy a perifériás és centrális systolés és pulzusnyomást az antihypertensív gyógy-

szerek különbözően befolyásolják [163]. A centrális vérnyomás invazív mérőmódszerének szükségessége a kérdést a kutatásra korlátozta. Nemrégiben azonban egy olyan módszert írtak le, mely az aortanyomást egy perifériás artérián rögzített pulzuszögbe alakjából az augmentációs index számításával neminvazív módon becsüli [164, 165]. Ennek a módszernek a használatával igazolódott, hogy az antihypertensív gyógyszerek centrális systolés és pulzusnyomásra való hatását nem feltétlenül tükrözik a brachialis artéria szintjén mért értékek [166, 167]. Ráadásul egy randomizált vizsgálaton belüli nagy alvizsgálatból származó eredmények szerint a centrális pulzusnyomás, melyet az „augmentációs index” alapján becsültek meg, szignifikáns kapcsolatban állt a cardiovascularis eseményekkel [166]. A centrális nyomás perifériás vérnyomással szembeni prognosztikai szerepét azonban a későbbiekben több széles skálájú obszervációs és intervenciós vizsgálatnak kell megerősítenie.

3.2 A családi és a klinikai kórtörténet (4. szövegdoz)

A részletes családi kórtörténetet kell felvenni különös figyelemmel a hypertoniára, diabetesre, dyslipidaemiára, korai coronariabetegségre, stroke-ra, perifériás ütőér- vagy vesebetegségre.

A klinikai kórtörténetnek tartalmaznia kell:

- a) a magas vérnyomás fennállásának időtartamát és korábbi értékeit;
- b) a hypertonia szekunder okaira utaló tüneteket és olyan gyógyszerek és egyéb szerek szedését, melyek emelhetik a vérnyomást, mint az édesgyökér, orrcseppek, kokain, amfetamin, orális kontraceptívumok, szteroidok, nem szteroid gyulladásgátlók, eritropoetin és ciklosporin;
- c) az életmódbelii tényezőket, mint a zsírbevitel (különösen az állati eredetű), konyhasó- és alkoholfogyasztás, a dohányzás és a testmozgás értékelése és a korai felnőttkort követő súlygyarapodás;

4. szövegdoz. Ajánlások a családi és klinikai kórtörténethez

1. A magas vérnyomás fennállásának időtartama és korábbi értékei
2. Szekunder hypertoniára utaló jelek:
 - a) Vesebetegség a családi kórtörténetben (polycystás vese)
 - b) Vesebetegség, húgyúti fertőzés, haematuria, analgetikum-abusus (veseparenchyma-betegség)
 - c) Gyógyszer/készítmény szedés: orális kontraceptívumok, édesgyökér, carbenoxolone, orrcseppek, kokain, amfetamin, szteroidok, nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek, eritropoetin, cyclosporin
 - d) Izzadással, fejfájással, szorongással, palpitatioérzéssel járó epizódok (phaeochromocytoma)
 - e) Izomgyengeséggel és tetaniával járó epizódok (aldoszteronizmus)
3. Kockázati tényezők:
 - a) Családi és egyéni kórtörténetben szereplő hypertonia és cardiovascularis betegség
 - b) Családi és egyéni kórtörténetben szereplő dyslipidaemia
 - c) Családi és egyéni kórtörténetben szereplő diabetes mellitus
 - d) Dohányzási szokások
 - e) Diétás szokások
 - f) Obesitas; fizikai terhelés mennyisége
 - g) Horkolás; alvási apnoe (információ a beteg társától is)
 - h) Személyiség
4. Szervkárosodás tünetei
 - a) Agy és a szem: fejfájás, vertigo, látásromlás, tranzien ischaemiás attack, érző- vagy motoros deficit
 - b) Szív: palpitatio, mellkasi fájdalom, légszomj, bokaduzzanat
 - c) Vese: szomjúságérzés, polyuria, nycturia, hematuria
 - d) Perifériás artériák: hideg végtagok, intermittáló claudicatio
5. Korábbi antihypertensív kezelés:
 - a) Használt gyógyszerek, hatékonyságuk és mellékhatásaik
6. Személyes, családi és környezeti tényezők

- d) korábbi vagy jelenlegi coronariabetegség, szívelégtelenség, cerebrovascularis vagy perifériás érbetegség, vesebetegség, diabetes mellitus, köszvény, dyslipidaemia, asthma vagy bármely más fontos betegség tüneteit és az azok kezelésére szedett gyógyszereket;
- e) a korábbi antihypertensív kezelést, eredményét és mellékhatásait; és

f) személyi, családi és környezeti tényezőket, melyek befolyásolhatják a vérnyomást, a cardiovascularis kockázatot, a kezelés lefolyását és kimenetelét. Az orvosnak meg kell kérdeznie a beteget és/vagy partnerét a horkolásról is, mely alvási apnoe szindróma és fokozott cardiovascularis kockázat tünete lehet.

3.3 A fizikális vizsgálat

(5. szövegdoz)

A vérnyomás mellett gondosan meg kell mérni a szívfrekvenciát (a pulzust legalább 30 s-ig vagy arrhythmia észlése esetén hosszabb ideig kell számolni), mivel a normális feletti érté-

kek ismételt észlése nagyobb kockázat, fokozott szimpatikus vagy csökkent paraszimpatikus aktivitás [62–65] vagy szívelégtelenség jele lehet. Fizikális vizsgálattal keresni kell többlet kockázati tényezőkre utaló jeleket, szekunder hipertoniára utaló tüneteket és a szervkárosodás bizonyítékait. A haskörfogatot a beteg álló helyzetében kell mérni, a testsúlyt és a testmagasságot is meg kell adni a testtömeg index standard képlet alapján történő meghatározásához.

3.4 Laboratóriumi vizsgálatok

(6. szövegdoz)

A laboratóriumi vizsgálatok célja, hogy többlet kockázati tényezőkre utaló eltéréseket igazoljon, a szekunder hipertonia okát keresse és a szervkárosodás jelenlétére vagy hiányára utaljon. A vizsgálatok a legegyszerűbb felől a legbonyolultabbak felé haladjanak. Minél fiatalabb a beteg, minél magasabb a vérnyomás és minél gyorsabb a hipertonia kifejlődése, annál alaposabbnak kell lennie a diagnosztikai munkának. A minimálisan szükséges laboratóriumi vizsgálatok azonban továbbra is vita tárgyát képezik.

A meglehetősen egységes Európában, ahol a cardiovascularis betegségek a morbiditás és mortalitás vezető okai, a rutin laboratóriumi vizsgálatok az alábbiakat tartalmazzák: vérkémiai vizsgálatok, éhgyomri glükóz, összkoleszterin, LDL-koleszterin, HDL-koleszterin, trigliceridek (éhszén), húgysav, kreatinin, kálium, hemoglobin és hematokrit; a tesztsúkkal történő vizeletvizsgálat, mely lehetővé teszi a microalbuminuria kimutatását; a vizelet mikroszkópos vizsgálata és elektrokardiográfia. A szérumszén szint nem pontosan méri a vese-funkciót. Mindazonáltal, már csekély emelkedése is jelentős vesekárosodást és a cardiovascularis betegségek fokozott kockázatát jelezheti. A szérumszén értékeket a kreatinin-clearance becslésére is lehet használni a Cockcroft–Gault-képlettel vagy a glomerularis filtrációs ráta meghatározásával a rövidített MDRD képlettel [51, 52], melyek egyszerű módszerek, és lehetővé teszik az olyan csökkent

glomerulusfiltrációs rátával és fokozott cardiovascularis kockázattal bíró betegek azonosítását is, akiknél a szérumszén-értékek még a normális tartományban vannak (lásd még a 3.6.3 fejezetet). Amikor az éhszén glükózszint $\geq 5,6$ mmol/l (≥ 100 mg/dl), terheléses glükózmeghatározás (glükóztolerancia-teszt) javasolt [168]. Az éhszén glükózszint ismét-

6. szövegdoz. Laboratóriumi vizsgálatok

Rutin vizsgálatok

- Éhszén szérumszén
- Szérumszén összkoleszterin
- Szérumszén-LDL-koleszterin
- Szérumszén-HDL-koleszterin
- Éhszén szérumszén triglicerid
- Szérumszén kálium
- Szérumszén húgysav
- Szérumszén kreatinin
- Becsült kreatinin-clearance (Cockcroft–Gault-képlet) vagy glomerularis filtrációs ráta (MDRD képlet)
- Hemoglobin és hematokrit
- Vizeletvizsgálat (kiegészítve a microalbuminuria vizeletcsík vizsgálatával és mikroszkópos vizsgálattal)
- EKG

Ajánlott vizsgálatok

- Echokardiográfia
- Carotis-ultrahang
- Kvantitatív proteinuria (ha a tesztsúkkal pozitív)
- Boka-felkar RR index
- Fundoszkópia
- Glükóztolerancia-teszt (ha az éhszén glükózszint $> 5,6$ mmol/l (100 mg/dl))
- Otthoni és 24 órás vérnyomás-monitorozás
- Pulzushullám sebesség mérés (ahol elérhető)

Kiterjesztett vizsgálatok (specialista területe)

- Agyi, szív, vese és vascularis károsodás további keresése. Kötelező szövődényes hipertoniában
- Szekunder hipertonia keresése, ha arra utal a kórtörténet, a fizikális vizsgálat vagy a rutin tesztek: reninmeghatározás, aldosteron, kortikoszteroidok, catekolaminok a szérumban és/vagy a vizeletben, arteriográfiák, vese- és mellékvese-ultrahang, számítógépes rétegvizsgálat, mágneses rezonancia vizsgálat
- Magas testtömeg-index: [testsúly (kg) / testmagasság (m)²]
- Túlsúly ≥ 25 kg/m²; Obesitas: ≥ 30 kg/m²

5. szövegdoz. Fizikális vizsgálat a szekunder hipertonia, a szervkárosodás és a visceralis elhízás leírásához

Szekunder hipertoniára és szervkárosodásra utaló tünetek

- Cushing-szindróma tünetei
- A neurofibromatosis bőrtünetei (phaeochromocytoma)
- A megnagyobbodott vesék tapintása (polycystás vese)
- Hallgatózás a hasi ütőerek felett (zörej) (renovascularis hipertonia)
- Hallgatózás a szív körül és a mellkas felett (zörej) (coarctatio aortae vagy aorta betegség)
- Gyengült vagy késő femoralis pulzus és csökkent femoralis vérnyomás (coarctatio aortae, aortabetegség)

A szervkárosodás jelei

- Agy: zörej a nyaki artériák felett, motoros vagy érző deficit
- Retina: fundoszkópiás eltérések
- Szív: a szívcsúcslokés helye és jellegzetességei, kóros szívritmus, kamrai galopp, pulmonalis zörejek, perifériás oedema
- Perifériás artériák: hiányzó, csökkent vagy aszimmetrikus pulzusok, hideg végtagok, ischaemiás bőrléziók
- Arteria carotis: systolés zörej

A visceralis elhízás jelei

- Testsúly
- Fokozott haskörfogat (álló helyzetben)
F: > 102 cm; N: > 88 cm
- Magas testtömeg-index:
[testsúly (kg) / testmagasság (m)²]
- Túlsúly ≥ 25 kg/m²; obesitas: ≥ 30 kg/m²

telt $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) értéke, valamint a kóros glükóztolerancia-teszt a diabetes mellitust jelzi [168]. Bár a nagy érzékenységgű C-reaktív proteinnél (hsCRP) közölték, hogy a cardiovascularis eseményeket több klinikai állapotban előrejelzi [169], értéke a teljes cardiovascularis kockázat meghatározásában bizonytalan [170], kivéve a metabolikus szindrómában szenvedő betegeket, akikben az emelkedett hsCRP-értékről igazolták, hogy további jelentős kockázattövekedéssel társul [171, 172]. Más gyulladásos markerek (fibrinogén, citokinek, homocisztein és az agyi natriuretikus peptid szintek stb.) [173] értéke a cardiovascularis kockázat osztályozásában aktív kutatás tárgya, de jelenleg mérésük a hipertonia klinikai kivizsgálásában nem ajánlott.

3.5 Genetikai vizsgálat

Hypertoniás betegek családi kórtörténetében gyakran szerepel magas vérnyomás, utalva arra, hogy az öröklődés hozzájárul a betegség patogeneziséhez. Az esszenciális hipertonia nagyon heterogén kórkép, mely multifaktoriális eredetre és poligénes eltérésekre utal [174, 175]. Néhány gén variánsai érzékennyé tehetik az egyént egy adott környezeti faktorra. Számos mutációt sikerült felismerni a jelentős vérnyomást szabályozó rendszereket kódoló emberi génekben, de azok pontos szerepe az esszenciális hipertonia patogenezisében még nem ismert. A beteg genetikai predispozíciója azonban befolyásolhatja a gyógyszerket metabolizáló enzimeket, és így érintheti az antihypertensív gyógyszerek hatékonyságát és mellékhatásait is. Vannak alakuló farmakogenetikai és farmakogenomikai vizsgálatok, melyek ezeket célozzák meg, ahogy ezt egy nemrégiben megjelent közlemény összegzi [176]. Ezen kívül a hipertonia több ritka monogénes kórfarmáját írták le, mint a glükokortikoid-érzékeny aldosteronizmus, a Liddle-szindróma és több egyéb kórkép, ahol egyetlen gén mutációja teljesen megmagyarázza a patogenezist és utal a legjobb kezelési módszerre is [177].

3.6 Szubklinikus szervkárosodás kimutatása (7. szövegdoz)

A szubklinikus szervkárosodás (mely átmeneti állomás az érbetegségek kialakulásában és a teljes cardiovascularis kockázat meghatározója) fontossága miatt annak tüneteit alaposan keresni kell. Hangsúlyozni kell, hogy napjainkban nagyszámú bizonyítékunk van a szubklinikus szervkárosodás döntő szerepéről a cardiovascularis kockázat meghatározásában

7. szövegdoz. Szakmai útmutató: A szubklinikus szervkárosodás felismerése

A szubklinikus szervkárosodás, átmeneti állomás az érbetegségek continuumában és a teljes cardiovascularis kockázat meghatározója, fontossága miatt tüneteit megfelelő technikákkal alaposan keresni kell:

1. Szív: Az elektrokardiográfia minden magas vérnyomással bíró egyén rutin kivizsgálásának része, hogy a balkamra-hypertrophia, „strain” jelek, ischaemia vagy arrhythmia kimutatható legyen. Az echokardiográfia akkor ajánlott, ha a balkamra-hypertrophia érzékenyebb kimutatása hasznosnak minősül. A geometriai mintázatokat echokardiográfián lehet leírni, melyek közül a koncentrikus hypertrophia jelenti a legrosszabb prognózist. A diastolés diszfunkció transzmitralis Doppler vizsgálattal értékelhető.
2. Vérerek – A carotisok ultrahang vizsgálata ajánlott, amikor a vascularis hypertrophia vagy a tünetmentes atherosclerosis kimutatása hasznos. A nagy erek merevsége (stiffening) mely időseknél izolált systolés hypertoniához vezet) a pulzushullám sebességével mérhető. Széles körben lenne ajánlható, ha hozzáférhetősege nagyobb lenne. Az alacsony boka/felkar vérnyomás index előrehaladott perifériás artériás betegséget jelez.
3. Vese – A hypertoniához társuló károsodás diagnózisa a csökkent vesefunkción vagy az albumin fokozott kiválasztásán alapszik. A szérumkreatinin-értékből a glomerularis filtrációs ráta (MDRD képlet, melyhez az életkor, a nem és a rassz szükséges) vagy a kreatininclearance (Cockcroft-Gault képlet, még testsúlyt is igényelve) becslése rutin módszer kell legyen. Minden hypertoniás betegnél tesztcsikkal a vizeletben fehérjét kell keresni. A tesztcsikkal történő vizsgálattal negatív betegeknél kismértékű albu-

minuriát (microalbuminuria) kell keresni eseti vizeletvizsgálattal és a vizelet kreatinin kiválasztáshoz kell viszonyítani.

4. Fundoszkópia – A szemfenék vizsgálata csak súlyos hypertoniásokban javasolt. Az enyhe retina elváltozások a fiatal betegektől eltekintve főképpen aszpekifikusak. A vérzések, az exsudatumok és a papilloedema csak súlyos hypertoniában van jelen, és a cardiovascularis kockázat növekedésével társul.
5. Agy – Tünetmentes (silent) agyi infarctusok, lacunaris infarctusok, mikro-érzések és fehérállományi károsodások nem ritkák a hypertoniásokban és MRI-vel vagy CT-vel kimutathatók. Elérhetőségük és költségeik nem engedik meg ezeknek a technikáknak a válogatás nélküli használatát. Idős betegeknél a kognitív tesztek segíthetnek a kezdeti agykárosodás kimutatásában.

A 4. táblázat foglalja össze a szubklinikus szervkárosodás kimutatásra szolgáló módszerek elérhetőségét, prognosztikai értékét és költségét.

mind a magas vérnyomásos, mind a normotenzív egyének esetében.

1. A microalbuminuriáról ismételt kimutatták, hogy a cardiovascularis betegségek fokozott kockázatával társul nemcsak diabetesben, de nem diabeteses egyénekben is [178–184]. Mindemellett fokozott, de a microalbuminuriánál alacsonyabb kockázatot igazoltak a vizelet microalbuminuria szintjénél alacsonyabb fehérjeürítés esetében is [181, 182, 185, 186].
2. További bizonyítékok születtek a balkamra-hypertrophia kedvezőtlen prognosztikai szerepéről [187–189], mint ahogy a carotis intima-media vastagságáról [190–193] annak igazolásával, hogy ezek prevalenciája átlagos hypertoniás betegeknél sokkal gyakoribb, mint azt a rutin vizsgálatok alapján gondolnánk [194]. A balkamra-hypertrophia vagy az érfali megvastagodás vagy plakk ultrahangos vizsgálata nélkül a hypertoniás betegek akár 50%-át is tévesen osztályozzák az alacsony vagy mérsékelt többlet kockázatú csoportba, mivel a szív vagy érkárosodás jelenléte a magasabb kockázati csoportba sorolja őket.

3. A prospektív vizsgálatok retrospektív elemzése [57–61, 195] kimutatta, hogy a proteinuria és a bal kamrai hypertrophia terápiás mérséklése a cardiovascularis események incidenciájának csökkenésével jár, arra utalva, hogy a szervkárosodás vizsgálata nemcsak a kezdeti teljes cardiovascularis kockázat meghatározására, hanem a kezelés okozta védelem követésére is alkalmas.

Ezen okok miatt a jelenlegi irányelv, hasonlóan a 2003-ashoz [3], különleges fejezetet szentel a különböző szervi eltérések által jelentett kockázat bizonyítékainak és a kimutatásuk módszereinek megbeszélésére. A microalbuminuria szűrése napjainkban rutin beavatkozásnak számít, melyet minden hypertóniás betegeknél el kell végezni, csakúgy, mint a metabolikus szindrómában szenvedő egyének esetében még akkor is, ha magas normális vérnyomásuk van. Az echokardiográfia és az erek ultrahang vizsgálata ajánlott vizsgálatnak tekinthető, különösen azokban a betegeknél, akiknél szervkárosodást rutin vizsgálatokkal, mint például EKG-val nem lehet kimutatni és idős korban, amikor a szív hypertrophia és az artériák betegsége gyakori. Ugyancsak hasznos információt adhat az erek károsodásáról az artériás merevség (stiffness) mérése a pulzushullám sebességének segítségével. Ez a technika azonban jelenleg nem terjedt el eléggé, noha az általa adott információ bár kívánatos lenne, mivel annak megszerzése nehéz.

A szervkárosodást értékelő módszereket az alábbiakban részletesen elemezzük.

3.6.1 A szív

Az EKG minden, magas vérnyomásos egyén rutin kivizsgálásának része. Bár szenzitivitása alacsony a bal kamrai hypertrophia kimutatására, azonban a Sokolow–Lyon-index ($SV_1 + RV_{5-6} > 38$ mm) vagy a Cornell-feszültség QRS időtartam szorzat (> 2440 mm × ms) által kimutatott hypertrophia a cardiovascularis események független prediktora [187] és

használata, mind a szívkárosodás, mind e károsodás kezelésre történő regressziójának markereként értékesnek tűnik, legalábbis az 55 évesnél idősebb betegek esetében [195, 196]. Az EKG szintén használható a kamrai terhelés vagy „strain” (mely ismerten súlyosabb kockázatot jelent) [187], az ischaemia, a vezetési zavarok és ritmuszavarok, beleértve a pitvarfibrilláció kimutatására, melyek nem ritkák idős hypertóniásokban. Holter EKG javasolt hypertóniában akkor, ha arrhythmias vagy ischaemiás időszakok kimutatása a cél. Szintén bizonyítékot szolgáltat a csökkent szívfrekvencia variabilitásra, mely súlyos hypertóniában előfordulhat [72]. Ennek a leletnek a negatív prognosztikai jelentősége azonban hypertóniában – amely szívelégtelenségben és myocardialis infarctust követően kimutatott [197–199] – nem bizonyított.

Bár az echokardiográfia technikai korlátoktól (vizsgálók közötti variabilitás, elhízott betegeknél és obstruktív tüdőbetegekben gyengébb képminőség stb.) nem mentes, az EKG-nál érzékenyebb a bal kamrai hypertrophia kimutatásában [200] és a cardiovascularis kockázat predikciójában [188], így segíthet a teljes kockázat még pontosabb meghatározásában és a kezeléssel kapcsolatos döntésekben [194]. A megfelelő értékelés magában foglalja az interventricularis septum, a bal kamra hátsó falvastagságának és végdiastolés átmérőjének a mérését és a balkamra-tömeg számítását újabb képletek használatával [201]. Bár a bal kamra tömegindexe és a cardiovascularis kockázat közötti kapcsolat folyamatos, férfiak esetében a 125 g/m^2 , nők esetében a 110 g/m^2 széles körben elfogadott határértékek a balkamra-hypertrophia konzervatív becslésére. A koncentrikus hypertrophia (fal és a sugár aránya $\geq 0,42$ és a balkamra-tömeg magasabb) [202], az excentrikus hypertrophia (magasabb balkamra-tömeg és a fal/sugár arány $< 0,42$) és a koncentrikus remodelling (a fal/sugár arány $\geq 0,42$ és a bal kamra tömege normális) mindegyike a cardiovascularis betegségek fokozott kockázatára utal, de közülük a koncentrikus hypertrophiát tartják olyan állapotnak, mely

a leginkább fokozza a kockázatot [203, 204].

Emellett az echokardiográfia lehetőséget ad a bal kamra systolés funkciójának a megítélésére; az ejekciós frakciót és az endocardialis és falközépi frakcionált megrövidülést a cardiovascularis események lehetséges járulékos előrejelzőjének javasolták [205, 206]. A bal kamra diastolés telődése (az úgynevezett „diastolés funkció” mértéke) szintén megítélhető a transmitralis véráramlási sebesség E- és A-hullámok közötti arányának Doppler-vizsgálatával, a korai diastolés relaxációs idő és a bal pitvarba történő vérbeáramlás meghatározásával [207]. Szintén hasznos információt adhat a laterális mitralis annulusnál végzett szöveti Doppler-vizsgálat is [208]. Mindezen mérőmódszerek nagy érdeklődést keltenek, mivel ismert, hogy a szívelégtelenséget nagy arányban (kb. 50%-ban) a „diastolés diszfunkció” magyarázza (miközben a systolés funkció ép, vagy alig károsodott), és ez az ún. „diastolés szívelégtelenség” egy igen rossz kórjelző állapot [209]. A diastolés funkció károsodása hypertóniásokban gyakori, négy magas vérnyomással bíró idős egyén közül legalább egy érintett lehet [210]. Ezek az elváltoások a systolés funkciók károsodása és balkamra-hypertrophia nélkül is előfordulhatnak. Bizonyíték van arra, hogy a diastolés diszfunkció fokozza a pitvarfibrilláció kockázatát [211]. Emellett két vizsgálat számolt be arról, hogy a diastolés diszfunkció későbbi szívelégtelenséget jelezhet [206] és az összhálózás incidenciáját növeli [212], bár egy másik vizsgálatban ez az összefüggés nem volt független a kovariánsoktól [213]. Végül az echokardiográfia ad némi információt a bal pitvar tágulatának meglétéről és mértékéről, mely összefügg a pitvarfibrilláció, a cardiovascularis betegségek és a halálozás kockázatával [214–216]. Továbbá adatok nyerhetők a bal kamra falának szegmentális mozgászavaráról, mely ischaemia vagy korábbi infarctus következménye lehet.

Más kardiológiai diagnosztikai módszerek, mint a nukleáris mágneses rezonancia, a szívizom-szcintigráfia, a

terheléses vizsgálat és a coronarographia meghatározott indikációkban használhatók. A mellkas röntgenvizsgálata hasznos járulékos vizsgálati módszer lehet, amikor nehézlégzés a panasz vagy információ szükséges a nagy mellkasi artériákról vagy a kisvérköri keringésről, de általánosságban a mellkas röntgenvizsgálata elavult vizsgálómódszer a hypertensiv szívbetegség azonosítására.

Az utóbbi években megnőtt az érdeklődés a cardialis fibrosis becslésének lehetősége iránt, hogy javítsa a megnőtt balkamra-tömegnek a klinikai kimenetelre gyakorolt prediktív értékét. Az ultrahang reflektivitásán alapuló technikák alkalmazásával [217, 218] azt találták, hogy a háttér szóródási jel (backscattering) ciklikus variációi valamilyen mértékben inkább a myocardium, mint a kollagénrostok kontraktilitási tulajdonságait tükrözik, míg az echorefleksivitás szorosabban függ össze a szövettanilag meghatározott fibrosissal. Az echorefleksivitás azt mutatja, hogy a balkamra-hypertrophia szöveti összetétele változhat és annak regresszióját elősegítő gyógyszerek hatásai különbözhetnek a fibrosis csökkentésében [219]. Napjainkban a szív szöveti összetételét legpontosabban a nukleáris mágneses rezonancia határozza meg, melynek költségei azonban megakadályozzák széleskörű használatát. A kollagén szöveti összetétel keringő markereit szintén vizsgálják [219], de ezek csak részben származnak a szívből.

3.6.2 A vérerek

Több, nem invazív szűrővizsgálat érhető el a nagy artériák kóros szerkezetének és működésének azonosítására hypertoniában. Az arteria carotisok ultrahangvizsgálatáról (az intima-media vastagságának (intima-media thickness, IMT) mérésével vagy a plakkok kimutatásával) igazolódott, hogy mind a stroke, mind a myocardialis infarctus előfordulásának prediktora [190–193]. A carotis IMT és a cardiovascularis események közötti összefüggés folyamatos, de az arteria carotis communisban az $IMT > 0,9$ mm érték választható a kóros falvas-

tagság konzervatív becsléseként. Az arteria carotis communisokra (ahol az atherosclerosis ritka) korlátozódo ultrahangvizsgálat valószínűleg csak vascularis hypertrophiat igazol, míg az atherosclerosis megítéléséhez a bifurcatiók és/vagy az arteria carotis internák vizsgálata is szükséges, ahol plakkok gyakrabban fordulnak elő [220–222]. Plakknak számít az $IMT > 1,3$ vagy $1,5$ mm, vagy a $0,5$ mm-es fokális megvastagodás, vagy a környező IMT értéknél 50% -kal nagyobb érték [220–222]. Bizonyíték van arra, hogy a rutin vizsgálatokkal ki nem mutatható szervi károsodással rendelkező kezelt hypertoniás egyénekben ezek a károsodások gyakran fordulnak elő, így a carotisok ultrahang vizsgálata gyakran mutathat ki vascularis károsodást és így pontosabbá teheti a kockázati besorolást [194]. Szintén az artériás károsodás bizonyítéka lehet, ha a boka-kar vérnyomás index $< 0,9$, mely folyamatos hullámú Doppler-készülék és vérnyomásmérő használatával mérhető. Az alacsony boka-kar vérnyomás index perifériás artériás betegségre és általában generalizált, előrehaladott atherosclerosisra utal [56], míg a carotis IMT mérése korábbi elváltozásokat képes kimutatni [220]. Mindazonáltal a csökkent boka-kar index angina, myocardialis infarctus, pangásos szívelégtelenség, coronaria bypass műtét szükségessége, stroke, carotis vagy perifériás érműtét kockázatára utal [15, 223–226], és a többszörös coronariabetegségben szenvedőkben további kockázatot jelent [227].

Az elmúlt tíz év során nagy mennyiségű bizonyíték gyűlt össze a nagy artériák merevségéről (stiffening) és a hullám-visszaverődés jelenségéről, melyeket az izolált systolés hypertonia és a pulzusnyomás növekedésnek legfontosabb patofiziológiai meghatározóiként azonosítottak [228]. Az artériás merevség a vérnyomásváltozás függvényében bekövetkező érátmérő változással történő mérése bonyolult és nem megfelelő a szokványos klinikai használatra. Ezzel szemben a carotis-femoralis pulzushullám sebességének mérése az artériás merevség megítélésére vonatkozóan minden részletre kiterjedő, nem invazív mód-

szert, mely elég egyszerű és pontos ahhoz, hogy diagnosztikai eljárásá váljon [28]. Erről a mérőmódszerről igazolták, hogy független prediktív értékkel bír az összhalálozás, a cardiovascularis morbiditás, a coronariaesemények és a stroke tekintetében szövődmenymentes esszenciális hypertoniás betegek esetében [54, 55, 229, 230]. Bár az aortamerevség és az események közötti összefüggés folyamatos, 12 m/s-nál nagyobb küszöbértéket ajánlottak a középkorú hypertoniásokban kimutatható aortafunkció károsodásának konzervatív becslésére. Bár a pulzushullám sebességének és az augmentációs indexnek a szélesebb körű klinikai használata az artériás károsodás megítélését tovább pontosíthatja, ezeknek a technikáknak az elérhetősége nagyrészt a kutatóközpontokra korlátozódik.

Mint ahogy azt a 4. táblázat mutatja, számos más módszer használata különböző okok miatt a klinikai gyakorlatban nem ajánlható a vascularis szervkárosodás kimutatására. A glutalis biopsiával nyert mintában a subcutan szövetek kis artériáinak fal/lumen arány növekedése mérhető. Ezek a mérések korai károsodásokat mutathatnak ki diabetesben és hypertoniában [231–234] és a cardiovascularis morbiditás és mortalitás tekintetében prediktív értékük van [235], de a módszer invazivitása miatt általános használatra nem alkalmas. A coronariák kalciumtartalmának nagy felbontású cardialis számítógépes rétegvizsgálatát, mint a cardiovascularis betegség prediktort [236], szintén prospektív módon validálták, de annak korlátozott elérhetősége és szükséges eszközök magas költségei komoly problémát jelentenek. Az endotheldiszfunkció több cardiovascularis betegség esetében jelzi a kimenetelt [237, 238], bár hypertoniásokban az adatok még mindig csak szórványosak [239]. Ráadásul a különböző ingerekre adott endothelválaszt vizsgáló elérhető technikák invazivak, munka- és időigényesek. Továbbá ezeket a módszereket még nem standardizálták, és nincs bizonyosság arra, hogy az egyik szervben mért endothelfunkció más érrendszerre is érvényes-e. Így az endothel-

funkció vizsgálata a hypertoniás betegek klinikai kivizsgálásában hasznos módszerként jelenleg nem támogatható. Az edothelfunkció keringő markereinek, valamint az endothelsejtek pogenitorjainak folyamatban lévő vizsgálatai azonban ígéretsek [240] és az endotheldiszfunkció vagy -károsodás egyszerűbb tesztjei vagy markerei a jövőben elérhetővé válhatnak. Ez elősegítheti prognosztikai szerepük javuló értékelését és szélesebb körű klinikai használatukat.

3.6.3 A vese

A hypertonia okozta vesekárosodás diagnózisa a csökkent vesefunkción és/vagy a vizeletben az albumin fokozott kiválasztásának kimutatásán alapszik [241]. A veseelégtelenséget jelenleg az egyszerűsített MDRD képlet (melyhez az életkor, a nem, a rassz és a szérumkreatinin-érték ismerete szükséges) alapján számított becsült glomerularis filtrációs ráta alapján osztályozzák [52]. A becsült glomerularis filtrációs ráta 60 ml/min/1,73 m² alatti értéke 3. stádiumú krónikus vesebetegséget jelez, míg a 30 és 15 ml/min/1,73m² alatti értékek 4. és 5. stádiumot [242]. A másik képlet (az ún. Cockcroft–Gault-képlet) a kreatininclearance-t becsli, és az életkoron, a nemen, a testsúlyon és a szérumkreatinin értéken alapul [51]. Ez a képlet a 60 ml/min-nél nagyobb értékek esetében érvényes, de a krónikus vesebetegség 3–5. stádiumaiban túlbecsüli a kreatininclearance-t [242]. Mindkét képlet elősegíti a vesefunkció enyhe károsodásának kimutatását a még normális tartományba eső kreatininértékek esetében [242]. A glomerularis filtrációs ráta csökkenésére és a fokozott cardiovascularis kockázatra a cystatin-C emelkedett szérum-szintjéből is következtetni lehet [243].

A szérumkreatinin-érték enyhe emelkedése (20%-ig) néha akkor is előfordulhat, amikor a vérnyomás-csökkentő kezelést bevezetik vagy fokozzák, de ez nem szükségképpen jelent progresszív vesekárosodást. A hyperurikaemia gyakori kezeletlen hypertoniásokban (különösen praeclampsiában), és ismert, hogy arányos a

csökkent vese véráramlással és a nephrosclerosis jelenlétével [244].

Míg az emelkedett szérumkreatinin-koncentráció vagy az alacsony becsült glomerularis filtrációs ráta (vagy a kreatininclearance) a glomerularis filtráció csökkenésére utal, addig az emelkedett vizeletalbumin vagy fehérjekiválasztás a glomerularis filtrációs barrier károsodására utal. A microalbuminuria (lásd a 2. táblázatot) mind 1-es, mind 2-es típusú diabetes mellitusban a kétségtelen diabeteses nephropathia kifejlődését jelzi [245], míg a nyilvánvaló proteinuria jelenléte általában a meglévő veseparenchymakárosodás jelenlétére utal [246]. Mind diabeteses, mind nem diabeteses hypertoniás betegekben a microalbuminuria (még a jelenleg elfogadott küszöbértékek alatt is [247]) a cardiovascularis események prediktora [178–186, 248]; több vizsgálat mutatott ki folyamatos összefüggést a cardiovascularis, valamint a nem cardiovascularis mortalitás és a férfiakban $\geq 3,9$ mg/g, nőkben $\geq 7,5$ mg/g vizelet fehérje/kreatinin arány között [185, 186].

Így a microalbuminuria kifejezés félrevezető lehet (mivel enyhe károsodásra utal) és elméletben az „alacsony fokú albuminuria” kifejezéssel kellene helyettesíteni [248]. A microalbuminuria egyszeri vizeletmintából mérhető a vizelet albumin koncentrációjának és a vizelet kreatinin koncentrációjának indexálásával [242] (a 24 órás vagy éjszakai vizeletminták használata nem javasolt a vizeletmintavétel pontatlansága miatt). A klasszikus tesztcsíkok 300 mg/g, míg a „microalbuminuriás” tesztcsíkok 30 mg/g kreatinin érték felett mutatják ki az albuminuriát. Az alacsony fokú albuminuriára érzékeny tesztcsíkokat jelenleg vizsgálják.

Összefoglalva, a hypertoniás betegekben károsodott vesefunkció a fentebb említett eltérések bármelyikében kifejezve gyakori és a jövőbeni cardiovascularis eseményeknek és a halálozásnak nagyon hatékony prediktora még a kezelt betegek esetében is [179, 249–253]. Így minden hypertoniás betegben ajánlott a glomerularis filtrációs ráta becslése és a vizelet fehérje kimutatása (tesztcsíkkal). A tesztcsíkkal

negatív betegek esetében az alacsony fokú albuminuria meghatározása javasolt, egyszeri vizeletmintából, valamilyen validált kereskedelembe elérhető módszerrel legalább két különböző alkalommal. Az albuminuriát a vizelet kreatinin kiválasztással kell összehasonlítani, a nemnek megfelelő kritériumok használatával.

3.6.4 A fundoszkópia

Az 1930-as évekkel ellentétben, amikor *Keith*, *Wagener* és *Barker* a hypertoniás retinaelváltozásokat négy stádiumra osztotta [254], napjainkban a hypertoniás betegek többsége betegségük korai szakaszában kerülnek vizsgálatra, így a vérzések és exsudátumok (3. fokozat), a papilloedemáról (4. fokozat) nem is szólva, ritkán észlelhetők. Az 1. (fokális vagy generalizált arteriolaszűkület) és a 2. fokú (arteriovenosus kereszteződés) retina elváltozások ezzel ellentétben sokkal gyakrabban kerülnek felismerésre, mint a dokumentált klinikai jelentőséggel bíró szervkárosodások (balkamra-hypertrophia, carotislakok és a microalbuminuria) [255]. Ezeknek a enyhébb retinopathiás szemfenéki elváltozásoknak a prognózis megítélésére való felhasználását azonban megkérdőjelezzük [255–257] amiatt, hogy ezek az elváltozások nagyjából nem specifikus arteriola károsodásoknak tűnnek, talán a fiatal betegeket kivéve, akiknél a teljesen normalistól eltérő retina aggodalmat kell, keltsen. Ezzel ellentétben a 3. és 4. fokú retinaelváltozások a cardiovascularis események fokozott kockázatával járnak [258, 259]. A hypertoniában előforduló szemkárosodások objektív vizsgálatára szelektívebb módszereket fejlesztettek ki és tanulmányoztak [260]. Például a digitalizált retinafényképeket félautomata programok elemezhetik az artériás és vénás ágrendszer geometriai és topológiai tulajdonságainak meghatározására. Ez a módszer a retina érrendszerének hypertoniához társuló topológiai károsodásait azonosította [261] és a kimutatta, hogy a retina arterioláinak és venuláinak szűkülete megelőzheti a hypertonia kifejlődését [262, 263].

Használata azonban még mindig elsősorban a kutatásra korlátozódik.

3.6.5 Az agy

A képalkotó vizsgálatok a stroke-ot elszenvedett betegekben a léziók létének, természetének és lokalizációjának pontosabb diagnózisát teszik lehetővé [264, 265]. A koponya számítógépes rétegvizsgálata (CT) a stroke diagnózisának alapvető módszere, de az intracranialis vérzés azonnali felismerésének kivételével a CT-t progresszív módon a mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) váltja fel. A diffúziósúlyozott MRI az ischaemiás sérülést az artériás elzáródást követően percekben belül képes kimutatni. Ráadásul az MRI [különösen a fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) szekvenciák] jelentősen felülmúlja a CT-t a tünetmentes (silent) agyi infarctusok kimutatásában, melyek nagy többsége kicsi és mélyen helyezkedik el (lacunaris infarctus). Több vizsgálat kimutatta, hogy az MRI-vel észlelt kicsi silent agyi infarctusok, mikrovérzések és fehérállományi károsodások nem ritkák az általános populációban [266, 267], előfordulások az életkorral és a magas vérnyomással együtt nő, valamint a stroke, a kognitív hanyatlás és a demencia fokozott kockázatával társul [267–269]. Elérhetősége és költségei nem teszik lehetővé az MRI széles körű használatát az idős hipertóniások vizsgálatában, de silent agyi infarctust kell keresni minden hipertóniában, akiknek idegrendszeri zavara, különösen memóriacsökkenése van. Mivel a kognitív zavarok időskorban (legalábbis részben) a hipertóniával állnak kapcsolatban [270–272], az idős hipertóniás betegek klinikai vizsgálatában megfelelő kognitív értékelő tesztek használandók.

4. A HYPERTONIA KEZELÉSÉT ALÁTÁMASZTÓ BIZONYÍTÉKOK

4.1 Bevezetés

A kezeléssel kapcsolatos ajánlásokat itt megelőzi a vérnyomáscsökkentő kezelés jótékony hatásairól szóló elérhető bizonyítékok érvényességével és a

különböző gyógyszer csoportok jótékony hatásainak összehasonlításával kapcsolatos néhány megfontolás. Egyetértés van abban, hogy a fatális vagy nem fatális eseményeket tanulmányozó nagy randomizált vizsgálatok jelentik a legszilárdabb elérhető bizonyítékot. Az is elfogadott azonban általában, hogy az eseményen alapuló randomizált terápiás vizsgálatoknak korlátai is vannak [3, 273, 274].

Ez magában foglalja azt, hogy idős vagy más ok miatt nagy kockázatú betegek szükségesek azért, hogy az összegyűjtött események számát és így a vizsgálat erejét maximalizálják, ami azt jelenti, hogy a szövődménymentes, fiatal és alacsonyabb kockázatú betegek ritkán jelennek meg a vizsgálatokban azzal a szerencsétlen következménnyel, hogy a hipertóniás populáció nagy részéről kevés közvetlen információ érhető el a kezelés jótékony hatásai tekintetében. Ráadásul a vizsgálatok terápiás programjai gyakran eltérnek a szokásos terápiás gyakorlattól, mivel vizsgálat kezdetén random meghatározott gyógyszerek szedése akkor is folytatódik, amikor annak vérnyomáscsökkentő hatása nincs, míg a gyakorló orvosok rendszerint nem írják tovább a hatástalan gyógyszereket; így a vizsgálatokban, a gyakorlattal ellentétben, a kijelölt kezelésre reagáló betegekben előforduló jótékony hatásokat felhívítják a nem reagáló betegek.

Talán a legfontosabb korlátozó tényező a vizsgálat szükségszerűen rövid időtartama (az esetek többségében 4–5 év), míg középkorú hipertóniásokban a kezelés kezdetekor a várható átlagos élettartam, így a várható kezelés időtartama is 20–30 év. A hosszú távú, valamint a különböző gyógyszer csoportok közötti különböző jótékony hatásokat újabban a vizsgálatok végét követően a betegek észlelésének meghosszabbításával vizsgálják [275, 276], ez azonban csak nem kontrollált módon végezhető, ami korlátozza az eredmények értékelhetőségét.

A kezelés jótékony hatásai megítélésének járulékos módszere az intermedier végpontok, azaz a szubklinikus szervkárosodások használata. Az ilyen végpontokat tanulmányozó vizsgálá-

tokból származó bizonyítékok nem ugyanolyan súlyúak, mint amelyek „kemény” végpontokon alapulnak (fatális vagy nem fatális myocardialis infarctus, vagy stroke és cardiovascularis vagy ösztörtalitás). Nagyszámú bizonyíték mutatja azt azonban, hogy a szubklinikus szervkárosodás erős prediktív értékkel bír a későbbi fatális vagy nem fatális eseményekre és proteinuriában vagy az echokardiográfiás vagy elektrokardiográfiás bal kamrai hypertrophiában a terápia hatására bekövetkező változások előre jelzik a „kemény” végpontokban bekövetkező csökkenését (lásd a 3.6 és 4.4 fejezeteket). Ez és az az egyszerű megfontolás, mely szerint esemény egészséges cardiovascularis rendszerben nem fordulhat elő, hanem mindig meg kell előznie azt a szerv szerkezetének vagy funkciójának károsodása, hasznossá teszi ezt a megközelítést, így jelentőséget ad a szervkárosodást végpontként használó vizsgálatokból származó információknak. Hasonlóan hasznos megközelítés a kezelés előnyének bizonyítékait hosszabb időszak vizsgálatára kiterjeszteni és a kedvezőtlen prognosztikai hatású betegségek, mint a diabetes, a metabolikus szindróma és a végstádiumú vesebetegség incidenciáját vagy romlását végpontként használni. A végstádiumú vesebetegség a cardiovascularis kockázat feltűnő növekedésével társul [186, 277] és számos terápiás vizsgálatban végpontként használt. Az újonnan kialakult diabest szintén intermedier végpontként használják, annak prediktív előnyeit részletesen a 4.5.5 fejezetben tárgyaljuk.

Végül a metaanalízisekből származó információk, amikor csak szükséges, megfelelő figyelmet kapnak, de a metaanalízisek nem szükségszerűen jelentik a legfelsőbb szintű bizonyítékot. Bár a metaanalízisek statisztikai ereje nagyobb, mint az egyes vizsgálatoké, és a kezelések hatásaira vonatkozóan hasznos átlagos adatokat szolgáltathatnak, de korlátokkal is rendelkeznek. Definíció szerint post-hoc elemzések, a felhasznált vizsgálatok kiválasztása gyakran önkényes és a felhasznált vizsgálatok nem homogének, olyan különbségekkel, melyekre a sta-

tisztikai tesztek nem mindig érzékenyek. Így a metaanalízisek adatai is, mint minden más forrásból származó információ kritikusan kerültek elemzésre.

4.2 Aktív kezelést placebóval összehasonlító, esemény alapú vizsgálatok

A vérnyomáscsökkenés előnyeit számos randomizált, placebokontrollált vizsgálat tanulmányozta, egyértelmű eredményekre vezetve [278–291]. Ezeket számos metaanalízisben használták fel, melyek impresszívén nagyszámú betegeken alapultak [10, 292–299]. Eredményeik az alábbiakban foglalhatók össze:

1. a vérnyomáscsökkentő kezelés a cardiovascularis morbiditás és mortalitás szignifikáns csökkenését okozza, míg hatása kevésbé jelentős a teljes mortalitásra;
2. a haszon idősebb korban is kimutatható, beleértve az izolált systolés hypertóniás betegeket is;
3. a cardiovascularis kockázat proporcionális csökkenése férfiakban és nőkben is hasonló, valamint a kezelés jótékony hatású a kaukázusi, az ázsiai és a fekete populációban is, mely arra utal, hogy különböző etnikai csoportokban is kimutatható; és
4. az okspecifikus események tekintetében az antihypertensív kezelés a fatális vagy nem fatális stroke kockázatát jelentősen csökkenti (körülbelül 30–40%), míg a coronariaeseményekét kisebb mértékben (20%), de szintén csökkenti. Végül úgy tűnik, hogy a kezelés a szívelégtelenség incidenciáját is nagymértékben csökkenti.

A placebokontrollált vizsgálatok metaanalízise külön tanulmányozta a különböző gyógyszerekkel kezdett kezelések hatását, bár az összehasonlítás nehéz, mivel a különböző volt az elért vérnyomáskülönbség az aktív hatóanyaggal és a placebóval kezelt csoportok között. Az összesített eredmények azonban jótékony hatást igazoltak a cardiovascularis morbiditásra és mor-

talitásra, csakúgy, mint az okspecifikus eseményekre is, amikor tiazid diuretikum vagy β -blokkoló volt az elsőként adott gyógyszer. Előnyös hatást igazoltak akkor is, amikor a kezelést kalcium-csatorna blokkolóval vagy ACE-gátlóval kezdték [292, 293].

A vérnyomáscsökkentés jótékony hatásainak igazolódása etikailag elfogadhatatlanná tette a placebokontrollált vizsgálatok korábbiakhoz hasonló folytatását, vagyis a kezeletlen placebo csoport kialakítását. Emiatt az újabb tanulmányokban a vizsgált gyógyszer hatását olyan betegcsoporttal hasonlították össze, akikben már más antihypertensív gyógyszeres kezeléshez adták hozzá a placebót. Ez járulékos bizonyítékot szolgáltatott a különböző vérnyomáscsökkentő gyógyszerek jótékony hatására, szintén kimutatva azt, hogy a kedvező hatás jelentős lehet akkor is, amikor a vérnyomáscsökkenés kicsi és a kiindulási vérnyomás a hypertóniát hagyományosan definiáló küszöbérték alatt van. A HOPE vizsgálatban nagy cardiovascularis kockázatú betegeken (többségükben megelőző myocardialis infarctus miatt), akik így több gyógyszert is kaptak, a ramipril kezelés mérsékelt vérnyomáscsökkenést okozott (körülbelül 3 Hgmm-t a systolés vérnyomásban), ugyanakkor egyértelműen (22%-kal) csökkentette a cardiovascularis események kockázatát a placebo csoporttal összehasonlítva [300]. A FEVER vizsgálatban a kalciumantagonista felodipint hasonlították össze placebóval mérsékelt fokozott kockázatú bíró hypertóniás betegeken, akik vérnyomását háttérkezeléssel 160/90 Hgmm alá csökkentették [301]. A felodipin-csoportban, ahol az elért vérnyomás kissé alacsonyabb volt, mint a placebo csoportban (-3,5/-1,5 Hgmm), az összes cardiovascularis végpont incidenciája szignifikáns mértékben, mintegy 28%-kal csökkent. Az EUROPA vizsgálatban [302], coronariabetegségben szenvedő (így többszörös háttérkezelésben részesülő) betegeken az ACE-gátló perindoprillal és indapamid lehetséges hozzáadásával elért vérnyomáscsökkentés (-5/-2 Hgmm) a kiinduló vérnyomásértéktől függetlenül jótékony

cardiovascularis hatásokkal járt a placebóval összehasonlítva. Az ACTION vizsgálatban az angina pectorisban szenvedő betegeken a más gyógyszerek mellé adott lassú felszívódású nifedipinnel elért mérsékelt vérnyomáscsökkenés szintén csökkentette a cardiovascularis események placebohoz hasonlított incidenciáját, de csak abban az alcsoportban, amely a kiinduláskor hypertóniás volt [303, 304]. A CAMELOT vizsgálatban kezelt coronariabetegyekben is észlelték a cardiovascularis események csökkenését, akiknél a kezeléshez hozzáadott amlodipin néhány Hgmm-rel csökkentette a vérnyomást a placebohoz képest [305]. Meglepő módon egy másik vizsgálatban, coronaria betegeken hasonló vérnyomáskülönbség mellett az ACE-gátló kezelés a placebóval összehasonlítva semmiféle kedvező hatással nem járt [306].

Hasonló módszereket használtak újabb gyógyszerek, mint például az angiotenzinreceptor-blokkolók vizsgálatára. A SCOPE vizsgálatban [307] 70 évnél idősebb hypertóniás betegeken az angiotenzinreceptor-blokkoló candesartan, gyakran diuretikum mellett adva, mérsékeltén csökkentette a vérnyomást a placebóval összehasonlítva, ahol a placebót a korábbi, vízajtó alapú konvencionális kezelés mellé adták (a különbség 3,2/1,6 Hgmm volt, ugyanakkor járulékos hatásként szignifikánsan csökkent a nem fatális stroke száma. A RENAAL és az IDNT vizsgálatokban 2-es típusú diabeteses és nephropathiás betegeken az angiotenzin-antagonista losartan [308] vagy irbesartan [309] hozzáadása a meglévő többszörös antihypertensív kezelés mellé a vesebetegség (mint elsődleges végpont) progresszióját lassította, miközben nem volt szignifikáns kedvező hatása a szekunder cardiovascularis végpontok többségére, melyeknek az értékelésére a vizsgálatok azonban nem voltak statisztikailag eléggé erősek. Amikor e két vizsgálatot egy metaanalízisben kombinálták, az angiotenzinreceptor-blokkoló csoportban a cardiovascularis morbiditás szignifikáns csökkenését igazolták [310]. Így megállapítható, hogy az angioten-

zinreceptor-blokkolókkal történő vérnyomáscsökkentés szintén kedvező hatású.

4.3 Intenzív és kevésbé intenzív vérnyomáscsökkentést összehasonlító esemény alapú vizsgálatok

Az elérhető információ nagy része még mindig a legnagyobb ilyen típusú vizsgálat a HOT tanulmány eredményeiből származik [311], de emellett több, elsősorban diabeteses betegekben történt kisebb vizsgálatokból is vannak adatok. Öt vizsgálat 22000 betegből származó adatát tartalmazza a Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' (BPLTT) kollaboráció metaanalízise [292, 296], melynek eredményei szerint az intenzívebb vérnyomáscsökkentés szignifikánsan kedvezőbb hatású a stroke és a főbb cardiovascularis események tekintetében, különösen cukorbetegben. További információ származhat az újabb placebo-kontrollált vizsgálatokból (lásd fentebb), amelyekben a placebo-csoport gyakran kevésbé intenzív antihypertensív kezelésben részesült. Végül némi közvetett bizonyítékot szolgáltathatnak az olyan vizsgálatok, mint például a HDFP [312], amelyben különböző intenzitású aktív kezelési formákat hasonlítottak össze és kezelési karokban nem azonos vérnyomást értek el. Majdnem minden esetben az alacsonyabb vérnyomás – legalább arra utaló trendként – kevesebb stroke-kal járt együtt (lásd a 4.4. fejezetben).

4.4 Különböző aktív kezeléseket összehasonlító esemény alapú vizsgálatok

A 2003-as ESH/ESC irányelv megjelenését követően az aktív kezelési módokat összehasonlító vizsgálatok nagy metaanalízisét közölte [220, 222, 313–327] a BPLTT kollaboráció [292]. Ezt a metaanalízist választottuk az alábbi ismertetés alapjául. Szintén tárgyaljuk azonban azoknak az újabb vizsgálatoknak az eredményeit, melyek a BPLTT metaanalízisben nem szerepeltek, kritikusan megcélözva

azokat a problémákat, melyek sok ilyen vizsgálat és a különböző metaanalízisek velejárái [328, 329]. Noha ezek a vizsgálatok fontos információt adnak az antihypertensív gyógyszerek különböző csoportjainak relatív hatékonyságáról, de azok egyértelmű értékelését gyakran megnehezíti, hogy a különböző kezelésekkel nem sikerül összehasonlítható vérnyomásértékeket elérni. Kétség kívül a különbségek általában kicsik, de még a kis vérnyomáskülönbségek is nagy különbséget idézhetnek elő a kimenetel tekintetében [273, 274], és a statisztikai illesztés tökéletlen módja annak, hogy megoldja a protokoll követelményei sikertelen elérésének következményeit. A metaregressziós analízisek, melyek számításba veszik az elért vérnyomásértékek különbségének hatásait megfelelő információkat adhatnak, ha megértjük azt, hogy a metaregresszióba bevont vizsgálatok homogenitása még a klasszikus metaanalízisek homogenitásánál is alacsonyabb. Végül a különböző hatóanyagokat összehasonlító vizsgálatok valójában olyan kezelési formákat hasonlítanak össze, melyeket ugyan különböző hatóanyagokkal indítottak el, azonban a randomizált egyének többsége a vizsgálat során olyan kombinációs kezelést kap, melynek összetevői az összehasonlítandó csoportokban hasonlóan oszlanak meg.

4.4.1 Kalciumantagonisták versus tiazid diuretikumok és β -blokkolók

Egy újabb metaanalízis kilenc, kalciumantagonistákat konvencionális gyógyszerekkel összehasonlító vizsgálat több mint 68 000 betegnek adatait tanulmányozza [292]. A vérnyomáscsökkentéshez (mely nagyon hasonló volt vagy csak kissé különbözött a csoportok között) képest a kalciumantagonisták konvencionális gyógyszerekkel szembeni lehetséges előnyének esélyhányadosa közel volt az egységvonalhoz, azaz nem volt szignifikáns az összmortalitás, a cardiovascularis mortalitás, az összes cardiovascularis esemény és a myocardialis infarctus tekintetében. A kalciumantagonisták kissé jobb védelmet biz-

tosítottak a stroke-kal szemben, de a konvencionális kezeléshez képest kisebb mértékben voltak képesek a szív-elégtelenség incidenciáját csökkenteni. Hasonlóak voltak az eredmények akkor, amikor a diabeteses és nem diabeteses betegeket elkülönítve elemezték [296]. Újabban az ASCOT vizsgálat további információt adott a kalciumantagonista (amlodipin) vagy a konvencionális gyógyszerrel kezdett kezelés hatékonyságának összehasonlításáról [330]. Az INVEST vizsgálat, melyet a metaanalízis nem tartalmazott, szintén azt mutatta, hogy coronaria betegekben kalciumantagonistával (verapamil, melyet gyakran ACE-gátlóval kombináltak) vagy a β -blokkolóval (atenolol, melyet gyakran diuretikummal kombináltak) kezdett kezelések cardiovascularis eseményekre vonatkoztatott incidenciája megegyezett [331]. Az amlodipin alapú kezelés enyhén nagyobb vérnyomáscsökkentést okozott, melyhez a stroke, a cardiovascularis és az összmortalitás szignifikáns csökkenése társult. Mint a vizsgálatok többségében, az ASCOT vizsgálat betegei is kombinációs kezelést (kalciumantagonista ACE-gátlóval versus β -blokkoló tiazid diuretikummal) kaptak.

4.4.2 ACE-gátlók versus tiazid diuretikumok és β -blokkolók

A BPLTT kollaboráció elemzése hat vizsgálatot foglal magába, összesen 47 000 randomizált beteggel, ACE-gátlókat diuretikumokkal és β -blokkolókkal összehasonlítva [292]. Az egyesített esélyhányadosok, melyek az ACE-gátlók lehetséges előnyös hatásait fejezik ki a konvencionális kezeléssel szemben nagyon közel voltak az egységvonalhoz, és nem voltak szignifikánsak az összmortalitás, az összes cardiovascularis esemény és a coronariabetegség tekintetében. Nem szignifikáns tendencia volt azonban észlelhető arra, hogy az ACE-gátlók kevésbé hatásosak a stroke és a szív-elégtelenség elleni védelem tekintetében. Szintén nem szignifikáns különbséget találtak az esélyhányadosban a teljes és az ok specifikus cardiovascularis események tekintetében, amikor a diabe-

teses és nem diabeteses betegeket elkülönített metaanalízise során [296]. Meg kell említeni, hogy az ACE-gátlókat diuretikumokkal összehasonlító vizsgálatok nem mindig adtak teljesen következetes eredményt. A második ausztrál vérnyomás vizsgálatban [327] az ACE-gátló csoportba randomizált hypertoniás betegek cardiovascularis eseményeinek száma kisebb volt, mint a tiazid diuretikumot kapott csoportban, bár a különbség kicsi volt, csak férfiakban volt nyilvánvaló és csak akkor volt szignifikáns, ha a visszatérő eseményeket is tekintették. Az ALLHAT vizsgálat [322] ezzel ellentétben azt mutatta, hogy a chlortalidont kapott hypertoniás betegek coronariabetegség incidenciája (mint elsődleges végpont) hasonló volt az ACE-gátló lisinoprilre randomizáltakéhoz, de a szívelégtelenség és a stroke szignifikánsabb alacsonyabb volt a diuretikummal kezelt csoportban (ahol azonban a vérnyomáscsökkenés is nagyobb mértékű volt).

4.4.3 ACE-gátlók versus kalciumantagonisták

E két gyógyszer összehasonlítását a BPLTT metaanalízise végezte el, hat vizsgálat összesen majdnem 26 000 betegén alapult [292]. Az eredmények azt mutatják, hogy az esélyhányadosok, melyek a két kezelési forma relatív előnyt fejezik ki, az egységvonalhoz közel esnek és nem szignifikánsak az összes coronariaesemény, a cardiovascularis mortalitás, az ösztörtalitás és a coronariabetegség tekintetében. Másrészt a stroke elleni védelem szignifikánsan hatékonyabb volt a kalciumantagonista esetében, míg a szívelégtelenség ellen az ACE-gátló volt jobb.

4.4.4 Angiotenzinreceptor-blokkolók versus más gyógyszerek

Öt vizsgálat hasonlított össze angiotenzinreceptor-blokkolókat más gyógyszerekkel. Az alkalmazott különböző összehasonlító szerek ezen vizsgálatok metaanalízisét nehezíti. A LIFE vizsgálatban [332] több mint 9000 hypertoniás betegben,

akiknek elektrokardiográfiával igazolt balkamra-hypertrophiája volt, az átlag vérnyomás ugyanolyan mértékben csökkent a losartannal és a β -blokkoló atenollal indított kezelési csoportban. Az ötéves követés során a losartannal kezelt betegek szignifikáns, 13%-os csökkenést mutattak a főbb cardiovascularis események (mint elsődleges végpont) tekintetében, miközben nem volt különbség a myocardialis infarctus incidenciájában, míg a stroke incidencia 25%-os csökkenést mutatott. A SCOPE vizsgálatban is szignifikánsan csökkent a nem fatális stroke (bár nem ez nem volt az elsődleges végpont) az idős betegekben, akiknél a candesartan kissé jobban csökkentette a vérnyomást, mint a placebo és a szokásos kezelés [307]. A MOSES vizsgálatban [333] közel 1500, korábban cerebrovascularis eseményt elszenvedett hypertoniás beteg összehasonlítását végezték az eprosartannal vagy a kalciumantagonista nitrendipinnel kezelt kezelések között. Az átlagosan 2,5 éves követés során a hasonló vérnyomáscsökkenés mellett szignifikánsan kevesebb cardiovascularis esemény fordult elő az eprosartannal kezelt betegekben, míg a stroke incidenciája csak akkor csökkent, ha figyelembe vették az ugyanabban a betegben ismétlődő stroke-okat is. A JIKEY HEART vizsgálat [334] több mint 3000, társuló coronariabetegség, szívelégtelenség, diabetes vagy többszörös rizikófaktor miatti magas kockázatú kezelt hypertoniás japán betegnél a valsartan hozzáadása a vérnyomást 139/81 Hgmm-ről 132/78 Hgmm-re csökkentette. A három éves kezelési periódus során ehhez a stroke incidenciájának jelentős csökkenése (40%) társult összehasonlítva azzal a csoporttal, ahol csak kissé magasabb (132/78 Hgmm) vérnyomást sikerült elérni más, nem angiotenzinreceptor-blokkoló gyógyszer hozzáadásával. Végül a VALUE vizsgálatban [335] több mint 15 000 nagy kockázatú hypertoniás beteget randomizáltak valsartannal vagy a kalciumantagonista amlodipinnel végzett kezelésre. Az öt éves követési periódus során az amlodipinnel kezelt betegekben kissé alacsonyabb vérnyomásértéket értek el,

mint a valsartannal kezeltettekben. A cardialis események és halálozás incidenciája (mint az elsődleges kimenetel) nem különbözött szignifikánsan a két csoport között, de szignifikánsan csökkent a myocardialis infarctus incidenciája és nem szignifikáns trend mutatkozott az alacsonyabb stroke incidencia tekintetében az amlodipinnel kezelt csoportban; másfelől a szívelégtelenség kockázata a valsartan előnyös hatására utaló trendet mutatott. Az egyesített adatok azt mutatták, hogy az angiotenzinreceptor-blokkolók szívelégtelenséget megelőző hatása különösen nagy cukorbeteggekben, de a megfigyelt esetek száma kicsi [296].

Újabb az az állítás jelent meg, hogy az angiotenzinreceptor-antagonisták kevesebb védelmet biztosítanak a myocardialis infarctussal szemben, mint más antihypertensiv gyógyszerek [336]. Ezt azonban a legújabb megjelent kiterjesztett metaanalízisek nem erősítették meg, melyek szerint a myocardialis infarctus incidenciája hasonló a más gyógyszerekkel előfordulóhoz [337, 338]. Az angiotenzinreceptor-blokkolók és az ACE-gátlók (azaz azok a gyógyszer-csoportok, melyek specifikusan gátolják a renin-angiotenzin rendszer cardiovascularis hatásait) közötti közvetlen összehasonlítás a teljes és az okspecifikus jótékony hatások tekintetében hypertoniában nem elérhető, azonban ez teszi különösen fontossá a jelenleg folyó nagy vizsgálat, az ONTARGET eredményeit, melyben nagy kockázatú hypertoniás és normotóniás betegeket randomizáltak ramipril vagy telmisartan-kezelésre [339]. A szívelégtelenségben szenvedő vagy myocardialis infarctuson átesett, balkamra-diszfunkciós betegekben történt randomizált összehasonlító vizsgálatok nem mutattak szignifikáns különbséget a stroke, a major coronariaesemények és a szívelégtelenség tekintetében az ACE-gátlóval vagy angiotenzinreceptor-blokkolóval kezelt betegek között [340–342]. A BPLTT által végzett újabb meta-regressziós elemzés azt mutatja, hogy az angiotenzinreceptor-blokkolók ugyanolyan vérnyomásfüggő jótékony hatásúak a coronariaeseményekre, mint az ACE-gátlók,

bár az utóbbiaknak, kis vérnyomástól független kedvező hatása is lehet [329].

4.4.5 Vizsgálatok β -blokkolókkal

A β -blokkolók más antihypertensív gyógyszerekkel összehasonlított jótékony hatását újabban két nagy randomizált vizsgálat, a LIFE [332] és az ASCOT [330] alapján kérdőjelezték meg. Mindkettő az angiotenzin-receptor-blokkoló, illetve a kalcium-antagonista előnyét mutatta ki a β -blokkolóval kezdett kezeléssel szemben a stroke (LIFE) vagy a stroke és az ösztörtalitás (ASCOT) tekintetében. E két nagy vizsgálat eredménye erősen befolyásolta azt az újabb metaanalízist [343], amely arra a következtetésre jutott, hogy a β -blokkolóval kezdett kezelés rosszabb másoknál a stroke prevenciójának szempontjából, de nem rosszabb a myocardialis infarctus megelőzésében és a mortalitás csökkentésében. Hasonló metaanalízis alapján az Egyesült Királyságban a National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) a β -blokkolók használatát csak negyedik vonalbeli antihypertensívumként tanácsolta [344]. Ezekre a következtetéseket óvatosan és egyúttal kritikus gondolkodással kell tekinteni. A LIFE és az ASCOT vizsgálatot a kombinációs kezelés korai használata jellemzi, így a β -blokkolóra randomizált betegek túlnyomó többsége aktuálisan β -blokkoló-tiazid kombinációt kapott. Hasonló kombinációt gyakran használtak az ALLHAT vizsgálat chlorthalidon-kezelési csoportjában [322], mely nem tudta kimutatni ennek a kombinációnak a hátrányát még a stroke-prevenció tekintetében sem. Az INVEST vizsgálatban [331] a kezelési stratégia szintén a β -blokkoló kezdeti alkalmazásán alapult, melyet a betegek többségében tiazid diuretikum hozzáadása követett, melyhez az összes cardiovascularis és okspecifikus események hasonló incidenciája társult, mint amit a kezdeti kezelésként a kalciumantagonista verapamil, majd kiegészítésként az ACE-gátló trandolapril kapott csoportban észlelt. Végül egy újabb metaanalízis azt mu-

tatja, hogy a β -blokkoló alapú kezelés mégis szignifikánsan csökkentette a stroke incidenciáját a placebohoz képest [297]. Ez arra utal, hogy az ASCOT vizsgálatban közölt, a β -blokkoló-tiazid kombináció hátrányának legalábbis egy része a kisebb vérnyomáscsökkenés [330], elsősorban a centrális vérnyomás kisebb csökkenésének [166] következménye lehet.

A β -blokkoló-tiazid kombinációt mindazonáltal következetesen metabolikus zavarokkal és újonnan kialakult cukorbetegséggel társítják (lásd a 4.5.5 fejezetet), így ennek a kombinációnak specifikus ellenjavallatai lehetnek olyan betegekben, akik cukorbetegségre hajlamosak. A fentebb említett bármelyik, β -blokkolókat kezdeti kezelésként használó vizsgálat metaanalízise [297, 343] jól mutatja azokat a nehézségeket, melyeket számos újabb vizsgálat magában hordoz, és amelyben a kombinációs kezelés akadályozza, hogy az előnyöket vagy a hátrányokat individuális gyógyszereknek tulajdonítsuk.

4.4.6 Következtetések

Azok az összehasonlító randomizált vizsgálatok, melyekben hasonló vérnyomáscsökkenést értek el, csak kis különbséget mutattak ki a cardiovascularis morbiditás és mortalitás incidenciájában a különböző gyógyszer-csoportok között megerősítve azt a következtetést, hogy az előnyös hatás elsősorban magán a vérnyomáscsökkenésen múlik. Mivel számos komparatív vizsgálatban sajnálatos módon nem sikerült elérni ugyanazt a vérnyomáscsökkenést a két aktív kezelési karon, metaregressziós analízist alkalmaztak, amely az elért vérnyomáskülönbségeket is számításba veszi. Ennek a módszernek néhány korlátja ellenére, mint ahogy azt a korábbiakban vázoltuk, minden újabb metaregressziós analízis [292, 328, 329] hangsúlyozza a vérnyomáscsökkenés hatását minden okspecifikus esemény tekintetében, a szívelégtelenséget kivéve: amikor a systolés vérnyomás 10 Hgmm-rel csökken, függetlenül a használt hatóanyagtól, mind a stroke, mind a coronariaesemények jelentő-

sen csökkennek [328, 329]. Ezek a metaregressziós analízisek szintén utalnak arra, hogy néhány antihypertensív gyógyszer csekély okspecifikus előnyös hatást fejthet ki, amely független a vérnyomástól (azaz a kimeneti változó vérnyomáskülönbség nélkül) csökken a kalciumantagonisták esetében a stroke, az ACE-gátlók esetében pedig a coronariaesemények kockázata. Ez a hatás azonban határozottan kisebb (5–10%), mint a vérnyomáscsökkenés által kifejtett domináns protektív hatás. Másrészt az egyedi vizsgálatok és azok metaanalízisei [292, 296] általában egybehangzóan a kalciumantagonistáknak az újonnan kialakuló szívelégtelenséggel szembeni kisebb preventív hatását közlik a diuretikumokkal / β -blokkolókkal, ACE-gátlókkal, valamint angiotenzin-receptor-blokkolókkal összehasonlítva, függetlenül a kezelések közötti lehetséges vérnyomáskülönbségtől. Megállapították, hogy az újonnan kialakult szívelégtelenség diagnózisa gyakran nehéz, és amikor kalciumantagonistákat alkalmaznak, a diagnózist zavarhatja a vazodilatációtól függő bokaoedema. Ráadásul az olyan gyógyszerek, mint a diuretikumok, talán csak elfedik és nem megelőzik a szívelégtelenség tüneteit [3, 345, 346]. Ez vezetett az újabb vizsgálatokban, mint a VALUE [335], ahhoz, hogy csak a szívelégtelenség miatti kórházi kezelést tartás megfelelő végpontnak, így meggyőzőbb bizonyítékot szolgáltatassanak a kalciumantagonisták korlátozott protektív hatásáról az angiotenzinreceptor-blokkolókkal összehasonlítva ennek a klinikai körképnek a megjelenésében. Ésszerű feltetelezés, hogy a szívelégtelenség megelőzésében a különböző antihypertensív szerek által különböző módon befolyásolt humorális hatásoknak fontos, közvetlen szerepe lehet. Még ilyen körülmények között is azonban valószínűleg a vérnyomáscsökkenés marad kiemelkedő fontosságú, mivel az ACTION vizsgálat hypertoniás coronariabetegeiben a vérnyomás 14,6/7,6 Hgmm-es csökkenése a lassú felszívódású nifedipin kezelésre randomizált csoportban 38%-al csökkentett a kórházi kezelést igénylő szív-

elégtelenséget a placebohoz képest [304].

4.5 Intermediér végponton alapuló randomizált vizsgálatok

A különböző antihypertensív gyógyszer-csoportok előnyös hatásainak klinikailag is jelentős különbségeit nem csak eseményalapú vizsgálatokkal lehet feltárni. A szubklinikus szervkárosodás sokkal korábban előfordul, mint ahogy az események a cardiovascularis betegség folyamatában megjelennek, és érzékenyebbek lehetnek a különböző vérnyomáscsökkentő gyógyszerek különböző hatásaira [274]. Emiatt tárgyaljuk azokat a randomizált vizsgálatokat, melyek a szubklinikus szervkárosodást végpontként tanulmányozták.

4.5.1 A szív

Számos tanulmány folytatta a különböző antihypertensív gyógyszerek hatásának vizsgálatát a hypertóniához társuló bal kamrai hypertrophiára, többségében a balkamra-tömeget echokardiográfiás méréssel értékelve, de ezek közül csak kevés követett megfelelően szigorú kritériumokat ahhoz, hogy megbízható információt biztosítson. Mivel a balkamra-hypertrophiás hypertóniás betegek placebo-kontrollált vizsgálata nem lehetséges, csak aktív kezelések hasonlíthatók össze, emiatt:

1. nagy számú beteget kell beválasztani ahhoz, hogy elégséges statisztikai ereje legyen a vizsgálatnak a kezelések közötti valószínűleg kicsi különbségek kimutatására,
2. a kezelés időtartama legalább 9–12 hónap kell, legyen,
3. a vérnyomást egyenlő mértékben kell csökkenteni az összehasonlítható kezeléseknél, és
4. külön elővigyázatossági intézkedéseket kell tenni, hogy elkerüljék az átlaghoz történő regressziót és a mérési hibát, ha a képalkotó vizsgálatok sorrendje nem randomizáltan és vakon történik [347, 348]. A több vizsgálat korlátai miatt a metaanalízisek nem nyújthat-

nak megkérdőjelezhetetlen bizonyítékokat a specifikus gyógyszer-csoportok előnyeiről [349].

Megbízhatóbb információt ad néhány nagy és megfelelően tervezett vizsgálat. Három ilyen vizsgálat [350–352] egyenlő regressziót mutatott ki az ACE-gátlók (lisinopril, enalapril és fosinopril rendre) és a kalciumantagonisták (amlodipin, nifedipin és amlodipin rendre) esetében, az egyik vizsgálat [347] egyenlő regressziót igazolt az angiotenzinreceptor-blokkoló (candesartan) és az ACE-gátló (enalapril), míg egy másik vizsgálat [353] a balkamra-tömeg egyenlő regresszióját igazolta egy kalciumantagonista (lacidipin) és egy β -blokkoló (atenolol) esetén. Több vizsgálat [354–356] reprodukálhatóan nagyobb regressziót igazolt több angiotenzinreceptor-blokkoló (valsartan, irbesartan és losartan rendre), mint egy β -blokkoló (minden vizsgálatban az atenolol) esetében; ezt a következtetést nagymértékben alátámasztotta a LIFE nagy echokardiográfiás alvizsgálata (960 beteget bevonva), mely a balkamra-hypertrophia szignifikánsan nagyobb csökkenését igazolta a losartan esetében az atenollal szemben [357]. Másik két nagy vizsgálat ACE-gátló és diuretikum fix kombinációját (perindopril-indapamid) hasonlította össze a β -blokkoló atenollal, illetve az ACE-gátló enalaprilal, de a kombinációs kezelés mellett bekövetkezett nagyobb balkamra-tömeg-csökkenés nagyobb vérnyomáscsökkentéshez társult [358, 359] és szignifikánsan korrelált a centrális vérnyomás nagyobb csökkenésével [360]. További információ származik két, a balkamra-tömeg mérésére mágneses rezonancia képalkotást használó vizsgálatból. Egy viszonylag nagyméretű vizsgálatban [361] az aldosteron-blokkoló eplerenon és az ACE-gátló enalapril egyformán hatásosnak bizonyult, míg kombinációjuk hatásosabb volt, mint bármelyikük külön (de nagyobb mértékű vérnyomáscsökkentéssel együtt). A kisebb vizsgálat az angiotenzinreceptor blokkoló telmisartant hasonlította össze a β -blokkoló (és α -blokkoló tulajdonságú) carvedi-

lollal és a telmisartan szignifikánsan nagyobb hatását igazolta, hasonló 24 órás vérnyomáscsökkentés mellett [362].

Összefoglalva, a megfelelő vizsgálatokból származó információk azt mutatják, hogy bármilyen gyógyszerrel vagy gyógyszerkombinációval történt vérnyomáscsökkentéshez az emelkedett balkamra-tömeg csökkenése társulhat, és úgy tűnik, egyenlő hatékonyságúak az ACE-gátlók, az angiotenzinreceptor-blokkolók és a kalciumantagonisták, valamint valószínűleg az aldosteronantagonisták, míg az angiotenzinreceptor-blokkolók legalábbis a β -blokkolóknál hatékonyabbak. Ami a diuretikumokat illeti, az egyetlen megfelelően erős vizsgálat [363] az indapamid szignifikáns hatékonyságát mutatja; ugyanez a vizsgálat szintén kimutatta az indapamid előnyét az ACE-gátló enalaprilal szemben. Mivel ez az egyetlen olyan vizsgálat, amelyben azt találták, hogy egy ACE-gátló nem okoz csökkenést a balkamra-tömegekben, nem vonható le következtetés a diuretikumok versus ACE-gátlók balkamra-hypertrophiát csökkentő összehasonlító hatékonyságából.

Újabb vizsgálatok további klinikailag hasznos információt szolgáltatnak: hosszú távú vizsgálatok [353, 357] kimutatták, hogy a balkamra-hypertrophia csökkenése az idő során fennmarad (de 2–3 év alatt éri el a maximumát). Egy nagyméretű vizsgálat, a LIFE azt mutatta, hogy a kezelés kiváltotta balkamra-tömeg-csökkenés szignifikáns és független módon összefügg a főbb cardiovascularis események, a stroke és a cardiovascularis, valamint az összmortalitás csökkenésével [57], ezzel alátámasztotta a más hosszú távú vizsgálatok eredményeit [61, 364, 365].

A nem invazív módszerek elérhetősége miatt az érdeklődés a balkamra-hypertrophia fibrotikus komponense felé fordult. A bal kamrai hypertrophia regressziójának két újabb randomizált, kontrollált vizsgálatát [347, 356] echorefektivitási technikával újraelemzték, és azt találták, hogy az angiotenzinreceptor-blokkoló losartan szignifikánsan hatékonyabb a

β -blokkoló atenololnál [219], csökkentve a myocardialis fibrosis echo-reflektivitás indexét [217, 366], míg egy másik angiotenzinreceptor-antagonista, a candesartan ugyanezen index szerint egyformán hatékonyak bizonyult, mint az ACE-gátló enalapril [367]. Az egyik vizsgálatban a fibrosis biokémiai indexei, mint az I-es és III-as típusú prokollagén propeptidje a csökkent kollagén tartalom irányába változott azokban a betegekben, akik losartant kaptak, de azokban nem, akik atenololt [219], míg egy másik vizsgálatban ez nem igazolódott [368]. Két összehasonlító vizsgálatban a natriuretikus peptidek csökkentek a losartan és nőttek az atenolol kezelés mellett [356, 369], a bal kamra compliance-re kifejtett ellentétes hatásra utalva.

Néhány adat az elektrokardiográfiás vizsgálatokból is elérhető a különböző antihypertensív gyógyszerek bal kamrai hypertrophiára kifejtett különböző hatásáról. A LIFE vizsgálat kimutatta, hogy a losartan szignifikánsan hatékonyabb volt az atenololnál a balkamra-hypertrophia elektrokardiográfiás indexeinek csökkentésében [370], párhuzamosan azzal, amit az elektrokardiográfiás alvizsgálatban mutattak ki [357]. Az kezelés során mért elektrokardiográfiás hypertrophia alacsonyabb értékei szignifikáns kapcsolatot mutattak az alacsonyabb cardiovascularis morbiditással és mortalitással [195]. Két kisebb vizsgálatban a balkamra-hypertrophia elektrokardiográfiás indexei alapján egy másik angiotenzinreceptor-blokkoló, az irbesartan szintén hatékonyabb volt az atenololnál [371] és az ACE-gátló enalapril hatékonyabb volt, mint a kalciumantagonista nisoldipine [372].

Sokkal kevesebb információ áll rendelkezésre a hypertoniás betegekben gyakran előforduló diastolés eltérésekre (melyek gyakran, de nem mindig kamrai hypertrophiával járnak együtt [210]) kifejtett hatások összehasonlításáról különböző antihypertensív gyógyszerek esetében. Két olyan vizsgálat, mely a balkamra-tömeg nagyobb csökkenését igazolta angiotenzinreceptor-blokkoló (losartan és irbesartan) használatával, mint ateno-

lollal, nem tudott különböző hatást kimutatni az összehasonlított kezelési formák között a diastolés funkció echokardiográfiás indexeinek tekintetében [356, 373], de egyikben sem volt feltétel, hogy a beválasztott betegeknek diastolés funkcióbeli eltérései legyenek. Jelenleg folyamatban vannak olyan nagy vizsgálatok, melyek elsődleges végpontja a bal kamrai diastolés diszfunkció.

Újabban jelentős figyelmet kapott a bal pitvar méretének, mint a bal kamrai hypertrophia gyakori velejárájának [374] és mint a cardiovascularis események prediktorának [375] echokardiográfiás meghatározása, párhuzamosan azokkal a gyarapodó bizonyítékokkal, hogy az antihypertensív gyógyszerek a pitvarfibrilláció kifejlődésére különböző hatást fejthetnek ki [376]. Két nagy hypertonia vizsgálat [377, 378] mutatta ki, hogy az angiotenzinreceptor-blokkoló losartan, illetve valsartan használata az újonnan kialakult pitvarfibrilláció alacsonyabb incidenciájával társul, mint a β -blokkoló atenolol vagy a kalciumantagonista amlodipin esetében. Az újonnan kialakult pitvarfibrilláció alacsonyabb incidenciáját három szívelégtelenséget tanulmányozó vizsgálatban is észlelték, amikor az ACE-gátló enalapril [379] vagy az angiotenzinreceptor-blokkoló candesartan [380] és valsartan [381] hatását hasonlították össze placeboval, mint hozzáadott kezeléssel. A LIFE vizsgálatban a pitvarfibrilláció alacsonyabb incidenciája arányos volt a bal kamrai hypertrophia regressziójával [382]. Kiseb vizsgálatok tanulmányozták az angiotenzinreceptor-blokkoló rekurrens pitvarfibrillációra kifejtett hatását korábbi arrhythmiai epizódú betegekben. Igazolták mind az irbesartan placeboval szembeni [383], mind a losartan amlodipinnel [384] szembeni kedvező hatását (a gyógyszereket mindkét esetben amiodaron mellé adták). Így erős bizonyíték áll rendelkezésre az újonnan keletkezett pitvarfibrilláció és kevésbé erős bizonyíték a rekurrens pitvarfibrillációval kapcsolatban az angiotenzinreceptor-blokkoló előnyéről a β -blokkolókkal, kalciumantagonistákkal és placeboval összehasonlít-

va. Nincs adat az angiotenzinreceptor-blokkoló és az ACE-gátlók összehasonlításáról. Ezen a területen több információ várható a folyamatban lévő vizsgálatokból [385].

4.5.2 Az érfal és az atherosclerosis

Az arteria carotis intima-media vastagságát végpontként használó randomizált vizsgálatok metaanalíziseinek értékelését [386] nehezíti teszik a vizsgálatok közötti jelentős különbségek: ezek közül soknak elégtelen a statisztikai ereje a bonyolult mérések kis különbségeinek megítéléséhez, míg mások nem használtak belső kontrollt a mérési hibák és az átlaghoz való regresszió elkerülésére, míg végül azon néhányat, melyek csak az arteria carotis communist (a vascularis hypertrophia indexe) használták végpontként, nehéz együtt elemezni azokkal, melyek összetett végpontokat használtak, beleértve a bifurcatiót és/vagy a carotis internát is (melyek az atherosclerosis megbízhatóbb indexei).

Ami a carotis communist illeti, három, aktív kezelést placeboval összehasonlító vizsgálatban nem tudták kimutatni az ACE-gátlók [387, 388] vagy a β -blokkoló [389] nagyobb hatékonyságát. A különböző antihypertensív kezeléseket összehasonlításakor ACE-gátló nem bizonyult hatékonyabbnak a tiazid diuretikummal szemben [390], mint ahogy a különböző kalciumantagonisták következetesen nagyobb hatását igazolták a tiaziddal [391], a β -blokkolóval [220, 221] és az ACE-gátlóval [392] szemben. Így a jelenlegi bizonyítékok arra utalnak, hogy a kalciumantagonisták nagyobb hatással rendelkezhetnek az arteria carotis hypertoniához társuló megvastagodására (valószínűleg hypertrophia), mint más antihypertensív gyógyszerek.

Ami az arteria carotis, beleértve a bifurcatiót és/vagy a carotis interna intima-media megvastagodását (így az atherosclerosis valószínű indexét), mint összetett végpontot illeti, a placebo kontrollált vizsgálatok egy kalciumantagonistával [393], egy ACE-gátlóval [394] és egy β -blokkolóval [389] történt aktív kezelés hatékony-

ságát nagyobbak találták, valószínűleg a vérnyomáscsökkentő kezelés atherosclerosis-ellenes hatását mutatta. A különböző antihypertensív kezelési módokat összehasonlítva, ugyanazt a vérnyomásértéket elérve szintén igazolódott, hogy a kalciumantagonisták hatásosabbak, mint a hydrochlorothiazid [395], a chlorthalidon [222] és az atenolol [220, 221], de egy újabb vizsgálat az ACE-gátló hatását is nagyobbak találta a tiazid diuretikummal szemben [390]. Az ELSA vizsgálat [220, 221] szintén azt találta, hogy lacidipin-kezelés esetén a carotis intima-media vastagság lassabb progressziója párhuzamos a plakkok számának lassabb progressziójával és nagyobb regressziójával az atenolollal összehasonlítva. A carotisfal összetétele azonban, melyet hisztológiával tesztelt echorefektivitással vizsgáltak [396], nem mutatott szignifikánsan különböző változást a lacidipine és az atenolol esetében [397]. Összefoglalva úgy tűnik, hogy elégséges bizonyíték áll rendelkezésre annak a következtetésnek a levonásához, hogy a carotis atherosclerosis progresszióját késleltetheti a vérnyomás csökkentése, de a kalciumantagonisták hatékonyabbak, mint a diuretikumok és a β -blokkolók, valamint az ACE-gátlók hatékonyabbak, mint a diuretikumok.

Bár a pulzushullám sebességét a nagy artériák disztenziibilitásának megítélésére érvényes klinikai módszerként ismerik el, csekély számú megfelelő vizsgálat tanulmányozta az antihypertensív kezelés hatását önmagában, vagy a különböző kezelési módszerek hatékonyságát erre a vascularis paraméterre. Sok vizsgálat kisméretű, nem komparatív vagy nem randomizált volt, és nehéz arra következtetni, hogy a pulzushullám sebességének leírt csökkenése (így a merevség/stiffness) a vérnyomáscsökkenésnek, a használt gyógyszer tulajdonságának vagy az átlaghoz történő regresszióknak a következménye volt-e.

Számos kisméretű, placebo-kontrollált, viszonylag rövid időtartamú (csak néhány hét) vizsgálat utal arra, hogy több antihypertensív gyógyszer jótékony hatású a pulzushullám sebességére [398], de az észlelt csökkenés leg-

alább annyira a vérnyomáscsökkenés következménye is lehet. Ezt a következtetést erősíti egy újabb vizsgálat is, amelyben intenzív és kevésbé intenzív vérnyomáscsökkenés mellett a pulzushullám sebességének szignifikáns csökkenését csak az intenzívebben kezelt csoportban igazolták [399]. A különböző gyógyszerek különböző hatása még többségében nem ismert; négy újabb összehasonlító vizsgálat elmentmondó eredményekre jutott [400–403], valószínűleg az egyes vizsgálatok elégtelen statisztikai erejének következtében.

4.5.3. Az agy és a kognitív funkciók

Kevés randomizált vérnyomáscsökkentő vizsgálatban tekintették végpontként az agyi léziókat és a kognitív funkciózavart [404]. A PROGRESS vizsgálat egyik kis alvizsgálata tanulmányozta a vérnyomáscsökkentés hatását a fehéralományi betegség progressziójára (mágneses rezonancias vizsgálat) és az újonnan képződött léziók térfogatának az átlagát szignifikánsan kisebbnek találta a perindopril és indapamidot szedő betegcsoportban, ahol a vérnyomás a placebo-t szedő csoporthoz képest 11/4 Hgmm-rel volt alacsonyabb [405].

Kognitív méréseket végpontként használó vizsgálatokat tanulmányozott egy újabb metaanalízis [406]. A 13 143 beteget vizsgáló három vizsgálat [283, 407, 408], melyekben a Mini Mental Tesztet használták a kognitív teljesítmény vizsgálatára, kicsi, de szignifikáns javulást igazolt a -4,8/-2,6 Hgmm vérnyomáskülönbség hatására (placebóval szemben). Az az öt vizsgálat, melyben 717 betegben vizsgálták a vérnyomáscsökkentő kezelés hatását a logikai memória tesztekben [409–413], azt igazolta, hogy a vérnyomás 3,2/1,5 Hgmm-es csökkenése (a placeboval szemben) szignifikánsan jobb teljesítménnyel társult mind az azonnali, mind a késői feladatok eredményeiben. Másrészt a 2396 egyént vizsgáló négy, a perceptuális feldolgozás és szekvenciális képességeket vizsgáló randomizált tanulmány [409–412, 414] szerint a 17,1/7,0 Hgmm-es átlagos vérnyomáscsökkenés kismérté-

kű, de szignifikáns teljesítménycsökkenéssel járt a tesztben. Így úgy tűnik, hogy a vérnyomás csökkentése javíthatja a teljesítményt a demencia és a memória szűrővizsgálatoként használt tesztheiben, ismét alátámasztva az antihypertensív kezelés cerebrovascularis morbiditásra kifejtett jótékony hatását. A perceptuális feldolgozásban és tanulási képességekben azonban vérnyomáscsökkentés nem tűnik jótékony hatásúnak, utalva arra, hogy a különböző kognitív funkciókra kifejtett hatások is különbözőek lehetnek. Hangsúlyozni kell, hogy a perceptuális és tanulási tesztekben javulást nem igazoló vizsgálatokban a vérnyomáscsökkenés mértéke sokkal nagyobb volt, így J-alakú hatásgörbe nem zárható ki [406].

Végül, a kognitív funkciókat tanulmányozó vizsgálatok többsége aktív antihypertensív kezelést hasonlított össze placeboval és a különböző antihypertensív kezeléseket összehasonlító vizsgálatok száma alacsony. Így nincs egyértelmű bizonyíték arra, hogy bizonyos antihypertensív gyógyszerek jobb hatásúak másoknál a kognitív funkciók megőrzésében vagy javításában. Meg kell említeni azt azonban, hogy az egyetlen placebo kontrollált vizsgálat, mely az újonnan kialakuló demencia szignifikánsa csökkenését mutatta, a kalciumantagonista nitrendipint használta aktív hatóanyagként [275, 407].

4.5.4. A vesefunkció és a vesebetegségek

Nagyon nagy számú randomizált vizsgálat tanulmányozta az antihypertensív kezelés hatását a különböző vesevel kapcsolatos végpontokra, mint a microalbuminuria vagy proteinuria, a glomerularis filtrációs ráta és a végstádiumú veseelégtelenség, különböző állapotokban, mint diabetes, diabeteses nephropathia, nem diabeteses vesebetegség vagy az egyszerű hypertonia. A klinikai állapotok, a vizsgált végpontok, valamint a vizsgálatok mérete és statisztikai erejének különbözőségei miatt ez a kérdés metaanalízis számára nem ideális, melyet egy újonnan közölt metaanalízissel

szemben felmerült forrongó kétségek is igazolnak [415-417]. A legjobb megközelítés valószínűleg a rendelkezésre álló adatok kritikus és szelektív összefoglalása [418, 419].

Fontos kérdés, hogy a vesebetegség esetén a vesefunkciót jobban megőrzi-e a szövődménymentes hipertóniánál alacsonyabb célvérnyomás, azaz 130/80 Hgmm a 140/90 Hgmm helyett. Bár a jelenlegi irányelvek ezt ajánlják [3, 30, 420], tudomásul kell venni, hogy csak néhány olyan vizsgálatból származó bizonyíték áll rendelkezésre, amelyben a vesebetegeket intenzív és kevésbé intenzív vérnyomáscsökkentés alapján randomizálták. A bizonyítékokat leginkább az MDRD vizsgálat [421] hosszú távú követése szolgáltatja, amely a végstádiumú vesebetegség szignifikáns csökkenését igazolta olyan, elsősorban nem diabeteses vesebetegekben, akiket a 92 Hgmm-nél kisebb középvérnyomás-értékű (azaz 130/80 Hgmm-nél alacsonyabb) csoportba randomizáltak, szemben a 107 Hgmm-nél alacsonyabb (azaz 140/90 Hgmm-nél alacsonyabb) középvérnyomás-értékű csoporttal. Más vizsgálatokban azonban nem diabeteses [318] vagy diabeteses vesebetegek [422] esetében, akiket hasonló célvérnyomásértékre randomizáltak, nem igazolták a vesefunkció nagyobb mértékű protekcióját a valamivel magasabb értékre randomizált csoporthoz képest. Egy további, diabeteses normotóniás betegeken végzett vizsgálatban valsartannal a vérnyomás 120/80 Hgmm alá csökkentése nem javította nagyobb mértékben a kreatininclearance-t, mint a kevésbé intenzív kezelés, melyben 120/80 Hgmm-nél kissé magasabb vérnyomásértékeket sikerült elérni, de a vizelet fehérje kiválasztását kedvezően befolyásolta az agresszívabb kezelés [423]. Egy másik, nem diabeteses nephropathiában végzett vizsgálatban az ACE-gátlóhoz adott kalciumantagonistával elért további vérnyomáscsökkentés [424] nem csökkentette tovább a végstádiumú vesebetegség és a proteinuria incidenciáját. Az MDRD pozitív adatait azonban az IDNT vizsgálat [425] és 11 nem diabeteses vesebetegén végzett vizsgá-

lat (bevallottan retrospektív és obszervációs) elemzése erősíti meg, mely azt mutatja, hogy a systolés vérnyomás legalább 120 Hgmm-ig való csökkentése előnyös hatású lehet [426]. Végül a diabeteses betegekben a vesefunkció megőrzéséhez szükséges célvérnyomás értékéről szóló vita hiábavaló lehet az intenzív vérnyomáscsökkentés jótékony hatásairól szóló elérhető bizonyítékok fényében, még a 130 Hgmm-es systolés és a 80 Hgmm-es diastolés értékek alá is érdemes lehet csökkenteni a vérnyomást a cardiovascularis események csökkentése érdekében [311, 422, 427-429]).

A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek, elsősorban az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók nephroprotektív tulajdonságait nagyszámú randomizált vizsgálatban tanulmányozták. Számos placebokontrollált vizsgálat mutatta ki, hogy az angiotenzinreceptor-blokkolók, az ACE-gátlók vagy az alacsony dózisu ACE-gátló és diuretikum kombináció kiegészíti a végstádiumú vesebetegség kialakulását vagy a szérum kreatininszint szignifikáns emelkedését és csökkenti vagy megelőzi a microalbuminuriát vagy proteinuriát mind diabeteses, mind nem diabeteses nephropathiában szenvedő betegekben [308, 309, 428, 430-435]. A placebóval szemben a spironolacton is hatásos volt a proteinuria csökkentésében [436]. Egy vizsgálat kivételével [430] minden placebo kontrollált vizsgálatban az aktív gyógyszer vese hatásai enyhén nagyobb vérnyomáscsökkentéshez társultak, mely legalábbis részben felelős lehet a vesét érintő kedvező hatásokért. Valóban, a SYST-EUR vizsgálatban egy kalciumantagonista (a nitrendipin) szintén jobban megőrizte a vesefunkciót, mint a placebo [437].

A különböző aktív kezelések összehasonlítása kevésbé világos eredményeket adott. Két vizsgálat (az egyik proteinuriás diabeteses nephropathiás betegekben [309], a másik nem diabeteses nephropathiában [317]) egy angiotenzinreceptor-blokkoló vagy egy ACE-gátló esetében igazolta, hogy hatásuk felülmúlja egy kalciumantagonista hatását a végstádiumú ve-

sebetegség és a szérumkreatinin szignifikáns emelkedésének késleltetésében, de az ALLHAT vizsgálat post-hoc alvizsgálata (azokban a hipertóniás betegekben, akiknek a kiindulási vesefunkciójuk csökkent volt, de proteinuria nem volt ismert) egyenlőnek találta e végpontok incidenciáját a diuretikummal, a kalciumantagonistával és az ACE-gátlóval kezelt betegekben egyaránt [438]. A glomerularis filtrációs rátát mérő vizsgálatok is ellentmondó eredményeket adtak: csak egy vizsgálat mutatott szignifikánsan kisebb romlást az ACE-gátlóval, mint a β -blokkolóval vagy kalciumantagonistával [317, 318], míg más vizsgálatok nem tudták az ACE-gátlók kalciumantagonistákhoz [319, 422], β -blokkolóhoz [316], angiotenzinreceptor-blokkolóhoz [439] vagy a kalciumantagonista és diuretikum kombinációjához [438] viszonyított eltérő hatását igazolni; a kalciumantagonista és a diuretikum egyforma hatását egy másik vizsgálat is igazolta [322].

Több az egyértelmű eredmény, ha a különböző antihypertensív kezelések hatását a microalbuminuria vagy proteinuria változásának összehasonlításával vizsgálták. Az angiotenzinreceptor-blokkolót hatékonyabbnak találták a β -blokkolónál [440], a kalciumantagonistánál [441] vagy a tiazidnál [442] a vizelet fehérje kiválasztásának csökkentésében, mint ahogyan az aldosteron antagonistát hatékonyabbnak találták a kalciumantagonistánál [443] és az ACE-gátlót a kalciumantagonistánál [432]. Az eltérő eredményeket is meg kell említeni azonban, amennyiben az ACE-gátlók három vizsgálatban ugyanolyan hatásosak voltak, mint a kalciumantagonisták [319, 422, 444], vagy egy másik vizsgálatban mint a diuretikumok [445].

Érdekesek azok az újabb vizsgálatok, melyek az angiotenzinreceptor-blokkoló ACE-gátlóval való kombinációját vizsgálták (monoterápiához hasonlítva). A COOPERATE vizsgálat a nem diabeteses nephropathia lassabb progresszióját igazolta a kombinációs kezelés során a kombinációs összetevők monoterápiájával összehasonlít-

va, anélkül, hogy a kezelt csoportok között vérnyomáskülönbség lett volna [446]. Más vizsgálatok a kombinációs kezelés nagyobb proteinuria-ellenes hatását mutatták ki, azonban nagyobb vérnyomáscsökkenéshez társulva [447, 448]; mégis, amikor az ACE-gátló dózist titrálták, hogy ugyanakkora vérnyomáscsökkenést érjenek el, mint a kombinációs kezeléssel, nem találtak különbséget az észlelt proteinuria-ellenes hatásban [449]. Az elérhető vizsgálatokat egy újabb metaanalízisben foglalták össze [450], mely megerősítette a kombinációs kezelés nagyobb proteinuria-ellenes hatását, melyhez nagyobb vérnyomáscsökkenés társult. Másrészt két kisebb vizsgálat utal arra, hogy az angiotenzinreceptor-blokkolók nagyon magas dózisa szignifikánsan nagyobb anti-proteinuriás hatást fejthet ki, mint a szokásos dózis, az antihypertensív hatás bármilyen fokozódása nélkül [451, 452]. Ezeket az eredményeket érdemes nagyobb vizsgálatokban megerősíteni.

4.5.5 Az újonnan kialakuló diabetes

A diabetes és a hypertonia gyakran társul egymással [453] és kombinációjukról ismert, hogy fenyegető következményekkel jár [454]. Az a felismerés, hogy több antihypertensív szer nem kívánatos metabolikus hatást fejthet ki, az újonnan kialakuló diabetes incidenciájának (gyakran post-hoc) tanulmányozását eredményezte váltotta ki az antihypertensív terápiás vizsgálatokban [455]. Majdnem minden antihypertensív kezelés vizsgálata, mely az újonnan kialakult diabetezt végpontként tanulmányozta, azt találta, hogy annak incidenciája szignifikánsan nagyobb azokban a betegekben, akiket diuretikummal és/vagy β -blokkolóval kezeltek, összehasonlítva az ACE-gátlókkal [313, 327, 322, 456], az angiotenzinreceptor-blokkolókkal [307, 332, 457] vagy a kalciumantagonistákkal [315, 321, 322, 331]. Újabban az angiotenzinreceptor-blokkolókról [335] és az ACE-gátlókról [322] mutatták ki, hogy szignifikánsan kevesebb újonnan kialakuló diabetezzel járnak, mint a kalciumantagonisták.

Nehéz arra következtetni, hogy vajon a renin-angiotenzin rendszerre ható gyógyszereknek valódi antidiabetogén hatásuk van-e, vagy csak egyszerűen hiányzik az a diabetogén hatás, mely a β -blokkolóknak, a diuretikumoknak, és kisebb mértékben a kalciumantagonistákban is jelen van [455, 458]. Az egyetlen olyan placebo-kontrollos antihypertensív vizsgálat, mely újonnan kialakuló diabetestről számolt be, az a SHEP vizsgálat volt, melyben nemrégiben közölték a diabetes magasabb incidenciáját az aktív kezelést (diuretikumot és gyakran β -blokkolót) kapó karon [459]. Egy újabb metaanalízis szerint [460] úgy tűnik, hasonló eredményekre jutott idős korban az MRC-vizsgálatban [288] is, ahol kevesebb újonnan kialakult diabetezt észleltek a placebo-csoportban, mint a diuretikumot vagy a β -blokkolót kapott csoportban. Más placebo-kontrollos vizsgálatok, melyek a hypertoniától eltérő állapotokban (magas cardiovascularis kockázat, krónikus szívelégtelenség) történtek, szintén azt mutatták, hogy az újonnan kialakult diabetes incidenciája alacsonyabb volt az ACE-gátlókkal [306, 461, 462] vagy angiotenzinreceptor-blokkolókkal [463] kezelt betegekben, mint a placebo-csoportban; minden ilyen vizsgálatban azonban a placebót (mint ahogy az aktív hatóanyagot is) többszörös gyógyszeres kezelés mellé adták, melyek között a diuretikumok és a β -blokkolók uralkodtak a kiinduláskor és a vizsgálat során ezek ismeretlen mértékben változhattak. Ugyanez a zavaró tényező teszi nehézé az újabb DREAM vizsgálat [464] negatív eredményének interpretálását: ebben a vizsgálatban a csökkent glükóz-toleranciájú betegeknek adott ramipril-kezelés nem járt együtt a későbbi diabetes alacsonyabb incidenciájával a placebohoz képest. A DREAM vizsgálat betegeinek azonban majdnem a fele hypertoniás és egyharmada dyslipidaemiás volt, és sokuk még különböző típusú antihypertensív és lipidcsökkentő gyógyszereket is kapott. Egy nagyon friss hálózati metaanalízis, amely 22 vizsgálat több mint 160 000 résztvevőjét tanulmányozta [460] úgy találta, hogy

az antihypertensív kezeléshez társuló újonnan kialakuló diabetes legalacsonyabb az angiotenzinreceptor-blokkolók és az ACE-gátlók esetében, melyet rangsorban a kalciumantagonisták, majd a placebo, a β -blokkolók és a diuretikumok követnek.

Felmerült az az elgondolás, hogy a kezelésfüggő újkeletű kialakult diabetes nem ugyanolyan kedvezőtlen prognosztikai hatású lenne, mint a „spontán” előforduló diabetes. Ez az állítás azon a megfigyelésen alapszik, hogy a kontrollált vizsgálatok során nem nagyobb azoknak a betegeknek a morbiditása, akiknek diabeteze fejlődik ki azokénál, akiknél nem alakul ki diabetes [322]. Ismert azonban, hogy a cardiovascularis szövődmények a diabetes kezdetét követően később (több mint 10 éves) késéssel jelennek meg, mely hosszabb, mint ami a kontrollált randomizált vizsgálatokban történő megjelenést lehetővé tenné [465]. Hosszabb időtartamú (16–30 éves) obszervációs vizsgálatok a cardiovascularis szövődmények szignifikánsan magasabb incidenciáját mutatták azokban a betegekben, akiknek a korábbi, elsősorban diuretikummal vagy β -blokkolóval történt antihypertensív kezelése során fejlődött ki a diabeteze [466–470]. Figyelemre méltó kivétel a SHEP vizsgálat 14 éves követési ideje [459], melynek során az aktív kezelést (chlorthalidone plusz alkalmanként atenolol) kapott betegek újonnan előforduló diabeteze nem járt együtt a mortalitás növekedésével. Az előbbi hosszú távú követéses vizsgálatok korláta, hogy a mikrovascularis végpontokat, így a hyperglykaemiával szorosan összefüggő szövődeményeket nem vizsgálták. Ráadásul a hosszú távú vizsgálatokban a követés nem végezhető kontrollált körülmények között, valamint a zavaró faktorok is gyakoriak és ismeretlenek lehetnek. Így azt az állítást, hogy a kezelés kiváltotta és a „spontán” kezdetű diabetes prognosztikailag különböző, lehetetlennek tűnik akár bebizonyítani, akár megcáfolni. Az ártalmatlanságra vonatkozó meggyőzőbb bizonyítékok hiányában bizonyos antihypertensív szerek fokozott diabetes incidenciája jelenleg ag-

godalmat kelt, melyet meggondolatlanság lenne figyelmen kívül hagyni.

5. A TERÁPIÁS MEGKÖZELÍTÉS

5.1 Mikor kezdjük az antihypertensiv kezelést?

Az antihypertensiv kezelés megkezdéséről szóló döntésnek két kritériumon kell alapulnia:

1. a systolés és diastolés vérnyomás szintje, ahogyan azt az 1. táblázat osztályozza, és
2. a teljes cardiovascularis kockázat mértéke. Ezt a 2. ábra mutatja be.

Minden olyan betegben, akinél az ismételt vérnyomásmérése 2. vagy 3. fokozatú hypertoniát igazol, az antihypertensiv kezelés egyértelműen indokolt, mivel ahogyan azt a 2003-as ESH/ESC irányelv részletezi [3], nagyszámú placebo kontrollos vizsgálat meggyőzően kimutatta, hogy az ilyen vérnyomású betegekben a vér-

nyomás csökkentése mérsékli a cardiovascularis megbetegedések és a fatális események incidenciáját, függetlenül a teljes kockázati szinttől (azaz mérsékelt, nagy vagy nagyon nagy) [10, 23, 292, 471]. Az 1. fokozatú hypertoniások kezelésének előnyös hatására vonatkozó bizonyítékok kétségkívül ritkábbak, mivel ezt a kérdést specifikus vizsgálatok nem célozták meg. Az újabb FEVER vizsgálat eredménye, mely szerint a systolés vérnyomás 140 Hgmm alá csökkentése a kevéssel 140 Hgmm feletti értékhez képest még a mérsékelt kockázatú hypertoniás betegekben is protektív hatású [301]) alátámasztja azt az ajánlást, hogy a vérnyomáscsökkentő beavatkozásokat megfontolandók akkor is, amikor a systolés vérnyomás ≥ 140 Hgmm.

Minden 1-től 3. fokozatú hypertoniás betegnek életmódbeli tanácsokat kell adni akkor, amikor a hypertoniát felismerik vagy gyanítják, míg a gyógyszeres kezelés megkezdésének gyorsasága a teljes cardiovascularis

kockázat szintjétől függ. A VALUE vizsgálat nagy kockázatú hypertoniás betegekben az a kezelési kar, melyben a vérnyomás megfelelő beállítása kissé később, trendszerűen több cardiovascularis eseménnyel járt [335]. Emellett az ASCOT vizsgálat hypertoniás betegekben (akiknek további kockázati tényezőik voltak, bár teljes cardiovascularis kockázatuk kisebb volt, mint a VALUE vizsgálat betegeinek) a jobb vérnyomás beállítás kedvező hatása már néhány hónapon belül nyilvánvalóvá vált [472].

Így a 2. ábrán az elfogadható várakozás az életmódbeli változtatások eredményének megítélésére megfontoltan rövidebb, mint amelyet az előző irányelv tartalmazott [3]. Azonnal gyógyszeres kezelést kell kezdeni a 3. fokozatú hypertoniában, mint ahogy az 1. és 2. fokozatúban is, amikor a teljes cardiovascularis kockázat nagy vagy nagyon nagy. Mérsékelt cardiovascularis kockázatú 1. vagy 2. fokozatú hypertoniásokban a gyógyszeres kezelés több héttel, a bármely más rizi-

2. ábra. A vérnyomáscsökkentő kezelés megkezdése

Vérnyomás (Hgmm)					
Más kockázati tényező, SzK vagy betegség	Normális SVNY 120–129 vagy DVNY 80–84	Magas normális SVNY 130–139 vagy DVNY 85–89	1. fokú HT SVNY 140–159 vagy DVNY 90–99	2. fokú HT SVNY 160–179 vagy DVNY 100–109	3. fokú HT SVNY ≥ 180 vagy DVNY ≥ 110
Nincs más kockázati tényező	Nincs beavatkozás	Nincs beavatkozás	Életmódbeli változtatások több hónapig, majd gyógyszeres kezelés, ha a RR nem kontrollált	Életmódbeli változtatások több hétig, majd gyógyszeres kezelés, ha a RR nem kontrollált	Életmódbeli változtatások + Azonnali gyógyszeres kezelés
1-2 kockázati tényező	Életmódbeli változtatások	Életmódbeli változtatások	Életmódbeli változtatások több hónapig, majd gyógyszeres kezelés, ha a RR nem kontrollált	Életmódbeli változtatások több hónapig, majd gyógyszeres kezelés, ha a RR nem kontrollált	Életmódbeli változtatások + Azonnali gyógyszeres kezelés
3 vagy több kockázati tényező, MS, SzK vagy diabetes	Életmódbeli változtatások	Életmódbeli változtatások és gyógyszeres kezelés megfontolása	Életmódbeli változtatások + Gyógyszeres kezelés	Életmódbeli változtatások + Gyógyszeres kezelés	Életmódbeli változtatások + Azonnali gyógyszeres kezelés
Diabetes	Életmódbeli változtatások	Életmódbeli változtatások + Gyógyszeres kezelés			
Megállapított CV vagy vesebetegség	Életmódbeli változtatások + Azonnali gyógyszeres kezelés	Életmódbeli változtatások + Azonnali gyógyszeres kezelés	Életmódbeli változtatások + Azonnali gyógyszeres kezelés	Életmódbeli változtatások + Azonnali gyógyszeres kezelés	Életmódbeli változtatások + Azonnali gyógyszeres kezelés

kófaktor nélküli (kis többlet kockázattal) 1. fokú hypertoniásokban több hónappal halasztható. A vérnyomáskontroll hiánya azonban a nem gyógyszeres beavatkozások megfelelő időszakát követően még ezekben a betegekben is a gyógyszeres kezelés bevezetését teszi szükségessé az életmódbeli változtatások mellett.

Amikor a kezdeti vérnyomás a magas normális tartományba (130–139/85–89 Hgmm) esik, a gyógyszeres kezeléssel szemben a döntés erősen függ a kockázati szinttől. Diabetes, a kórtörténetben szereplő cerebrovascularis, coronaria vagy perifériás artériás betegség esetén a randomizált vizsgálatok [283, 300, 302, 305, 319] kimutatták, hogy az antihypertensív kezelés a fatális és nem fatális cardiovascularis események csökkenésével jár együtt, bár két másik, coronaria betegekben történt vizsgálatban a vérnyomáscsökkentésnek nem volt kedvező hatása [306] vagy a cardiovascularis események csökkenése csak akkor volt kimutatható, amikor a kiindulási vérnyomás a hypertoniás tartományba esett [304]. Bizonyíték van arra is, hogy fokozott vizelet fehérje kiválasztással járó diabeteses betegekben a nagyon alacsony értékekre (<125/75 Hgmm) történő vérnyomáscsökkentés a microalbuminuriát vagy a proteinuriát (azaz a veseműködés romlása és a cardiovascularis kockázat prediktorainak) [473], valamint a súlyosabb proteinuriás állapotokba való átmenet arányát egyaránt csökkenti. Ez a helyzet akkor is, amikor a kezdeti vérnyomásértékek 140/90 Hgmm alattiak és közvetlen antiproteinuriás hatású gyógyszereket (mint a renin-angiotenzin rendszer blokkolói) használtak [319, 474, 475]. Ez igazolja azt az ajánlást, hogy vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelést kell kezdeni (életmódbeli változtatásokkal együtt) még olyan betegekben is, akiknek a vérnyomása nem emelkedett, de a magas normális (vagy néha a normális) tartományba esik, feltéve, ha társuló cardiovascularis betegségük vagy diabetesük van.

Hogy a hasonló terápiás megközelítés (azaz intenzív életmódbeli változások vérnyomáscsökkentő gyógyszeres

kezeléssel kombinálva) hasznos lehet-e olyan egyénekben, akiknek vérnyomása magas normális, és akiknek a kockázata három vagy több többlet kockázati tényező, metabolikus szindróma vagy szervkárosodás jelenléte miatt fokozott, bizonytalan. Hangsúlyozni kell, hogy a prospektív obszervációs vizsgálatok kimutatták, hogy magas normális vérnyomású egyénekben nagyobb a cardiovascularis betegségek incidenciája azokkal az emberekkel összehasonlítva, akiknek normális vagy optimális a vérnyomásuk [7, 11, 33]. Ráadásul a hypertonia kifejlődésének kockázata is nagyobb ha a magas normális vérnyomás fokozott kockázattal jár együtt, mint az gyakran előfordul, ha egyidejűleg többszörös kockázati tényezők vagy metabolikus szindróma van jelen, mint azokban, akiknek normális vagy optimális a vérnyomásuk [31, 32, 69]. Végül az újonnan kialakuló hypertonia valamennyivel késleltethető vérnyomáscsökkentő szer alkalmazásával [476]. Ellentétben áll ezekkel a lehetséges kedvező adatokkal a DREAM vizsgálat negatív eredménye [464], mely azt mutatta, hogy a metabolikus zavarokkal rendelkező egyének (többségük magas normális vérnyomással és 1. vagy 2. fokú hypertoniával) ramipril kezelése szignifikánsan nem késleltette a diabetes kezdetét és nem csökkentette a cardiovascularis események kockázatát annak ellenére, hogy a vérnyomást csökkentette. Sajnos a DREAM vizsgálat nem volt statisztikailag megfelelően erős ahhoz, hogy a cardiovascularis eseményekre kifejtett hatást értékelje, így megfelelő statisztikai erjű vizsgálatok szükségesek ennek a fontos kérdésnek a tisztázására.

Ez idő szerint a diabetesen kívül más tényező miatt nagy cardiovascularis kockázatú, de a magas normális tartományban lévő vérnyomású egyéneknek intenzív életmódváltás bevezetését kell tanácsolni (beleértve a dohányzás elhagyását) és a vérnyomást szorosan kell monitorozni, mivel viszonylag nagy az esélye annak, hogy ezekben az egyénekben hypertonia alakuljon ki [31, 32], mely akkor majd gyógyszeres kezelést igényel. Az orvosok és a betegek azonban néha mérlegelhetik a

vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelést, különösen azokkal a szerekkel, melyek hatékonyabban védenek a szervkárosodás, az újonnan kialakuló hypertonia és az újonnan kialakuló diabetes ellen. Életmódváltás és szoros vérnyomásmonitorozás szükséges az olyan egyéneknél, akik vérnyomása normális, de a többlet kockázatuk kicsi vagy mérsékelt.

5.2 A kezelés céljai (8. szövegdoz)

A hypertoniás betegek kezelésének elsődleges célja a cardiovascularis morbiditás és mortalitás hosszú távú teljes kockázatának maximális csökkentése. Ehhez minden azonosított reverzibilis kockázati tényező, beleértve a dohányzás, a dyslipidemia, az abdominális obesitas vagy a diabetes, valamint a társuló klinikai állapotok, mint ahogyan az emelkedett vérnyomás megfelelő kezelése egyaránt szükséges.

8. szövegdoz. Állásfoglalás: a kezelés céljai

- Hypertoniás betegekben a kezelés elsődleges célja a cardiovascularis betegségek hosszú távú kockázatának maximális csökkentése.
- Ehhez magának az emelkedett vérnyomásértéknek a kezelése mellett szükséges a társult reverzibilis kockázati tényezők kezelése is.
- A vérnyomást legalább 140/90 Hgmm (systolés/diastolés) érték alá és az alatti értékekre (amennyiben a beteg tolerálja azt) ajánlott csökkenteni minden hypertoniás beteg esetében.
- Diabetesesekben és nagy vagy nagyon nagy kockázatú betegekben, azaz azokban, akik társult klinikai betegségekkel (stroke, myocardialis infarctus, vesediszfunkció, proteinuria) rendelkeznek, a célvérnyomás legalább 130/80 Hgmm alatti.
- A kombinációs kezelés ellenére a systolés vérnyomás 140 Hgmm alatti értékre csökkentése nehéz lehet, különösen igaz ez akkor, ha a célvérnyomás 130 Hgmm alatti. Járulékos nehézségek várhatók idősekben, cukorbetegben és általában a cardiovascularis károsodást szenvedett betegekben.
- A vérnyomáscsökkentő kezelést még a szignifikáns cardiovascularis károsodás kifejlődése előtt meg kell kezdeni, annak érdekében is, hogy a célvérnyomás elérése könnyebb legyen.

5.2.1 Célvérnyomás az általános hypertoniás populációban

Amikor a 2003-as ESH-ESC irányelv [3] a vérnyomást minden hypertoniás egyénben, 140/90 Hgmm alá javasolta csökkenteni elismerte, hogy ez csak egy óvatos ajánlás, mivel az ezen célérték eléréséből származó előnyök bizonyítékai diabeteses vagy korábbi cardiovascularis betegséget elszenvedett betegek adataira és a HOT vizsgálat [311] post-hoc elemzésére korlátozódtak és azt mutatták, hogy a 138/83 Hgmm körüli vérnyomásértékeknél a legalacsonyabb az események incidenciája. A 140/90 Hgmm alatti célvérnyomás mellett a 2003-as irányelvben [3] összefoglalt bizonyítékokon túl további közvetett bizonyítékokat szolgáltatottak a VALUE és az INVEST vizsgálatok. A VALUE vizsgálatban [477] azoknál a hypertoniás betegeknél, akiknek vérnyomása a kezelés mellett „kontrollált” volt (<140/90 Hgmm), szignifikánsan alacsonyabb volt a stroke, a myocardialis infarctus, a szívelégtelenség, valamint a cardiovascularis morbiditás és mortalitás incidenciája, mint a fennmaradó „nem kontrollált” betegekben, függetlenül attól, hogy milyen vérnyomáscsökkentő kezelést kaptak. Az INVEST vizsgálat [478] ugyancsak a nem fatális és fatális cardiovascularis események alacsonyabb arányáról számolt be „kontrollált” hypertoniás betegekben a „nem kontrollált” betegekhez viszonyítva. Mindez megegyezik azzal, amit az olyan hypertoniás betegekben végzett vizsgálatokban közöltek, ahol a klinikai gyakorlatban követték a betegeket, és azokban, akiknél elérték a <140/90 Hgmm vérnyomás célértéket, sokkal kisebb volt a cardiovascularis morbiditási és mortalitási arány, mint a kezelt, de nem kontrollált betegekben [479]. Kétségtelenül óvatosan kell értelmezni azokat az adatokat, melyek nem a randomizált vizsgálatok kezelési szándék szerinti (intention-to-treat) elemzéséből származnak. Ki kell emelni azonban azt, hogy a 140/90 Hgmm alatti célvérnyomás elérésének ajánlását jelenleg már közvetlen adat is támogatja, mivel a közelmúltbeli FEVER vizsgálat [301] azt mutatta,

hogy az aktív kezelésre randomizált hypertoniás betegekben, akiknek vérnyomása elérte 138,1/82,3 Hgmm értéket 28%-kal csökkent a stroke, a coronariaesemények száma és a cardiovascularis mortalitás a placeboá randomizáltakkal szemben, akik a 141,6/83,9 Hgmm vérnyomás értékben maradtak.

Vannak emellett szóló érvek is, hogy 90 Hgmm diastolés és 140 Hgmm systolés érték alá próbáljuk csökkenteni a vérnyomást, azaz amennyire csak lehet közelítsük meg az optimális vérnyomást, ha azt a beteg jól tolerálja.

1. A HOT vizsgálat [311] eredményei azt mutatták, hogy a cardiovascularis kockázat nem nőtt azokban a betegekben, akiket a legalacsonyabb célvérnyomású csoportba randomizáltak, ami a klinikai gyakorlat számára is fontos eredmény, mivel az alacsonyabb vérnyomás célértékek beállítása nagyobb számú egyénnél teszi lehetővé, legalább a szokásos célértékek elérését.
2. Az obszervációs vizsgálatok közvetlen lineáris kapcsolatot mutatnak a cardiovascularis eseményekkel a 115-110 Hgmm systolés és a 75-70 Hgmm diastolés vérnyomásértékekig, ezen a tartományon belül a J görbe jelenségre utaló bizonyíték nélkül [7, 11].
3. Az alábbiakban részletezzük azokat a bizonyítékokat, melyek szerint a kezeléssel elért alacsonyabb célvérnyomás-értékek növelhetik a magasabb kockázatú hypertoniás betegek védelmét.

5.2.2 Vérnyomás célértékek diabeteses és nagy vagy nagyon nagy kockázatú betegekben

A cardiovascularis védelem maximalizálásának érdekében cukorbetegekben még intenzívebb vérnyomáscsökkentő kezelés ajánlott és 130/80 Hgmm alatti célvérnyomást javasoltak. 2-es típusú diabeteses betegekben nagyon szilárd bizonyítékok vannak a nagyobb mértékű vérnyomáscsökkentés előnyös hatásáról (a macro- és microvascularis szövődmények csök-

kenésében) a kisebb mértékű vérnyomáscsökkentéssel szemben, ahogyan azt a HOT és az UKPDS vizsgálatok [311, 427] igazolták és amelyeket az ABCD vizsgálatok [319, 422] megerősítettek. A cukorbetegben elérhető vizsgálatok újabb metaanalízise a cardiovascularis események (különösen a stroke) incidenciáját alacsonyabbnak találta az intenzívebb kezelés esetében a kevésbé intenzívvel szemben, miközben a csoportok közötti vérnyomáskülönbség átlagosan 6,0/4,6 Hgmm volt [296]. Mindazonáltal a szigorúbb, 130/80 Hgmm alatti célértékek előnyéről csak korlátozott bizonyítékok vannak. Számos randomizált vizsgálat igazolta a diastolés vérnyomás csökkentésének előnyös hatását a 80 Hgmm-hez nagyon közeli vagy az alatti értékek esetében [311, 319, 422, 427], de nagyon kevés adat érhető el a 130 Hgmm alatti systolés célérték előnyös hatásáról. Azonban:

1. Az ABCD vizsgálatokban [319, 422] diabeteses hypertoniásokban vagy normotoniásokban elért 132 és 128 Hgmm systolés vérnyomás-értékek a kimenet (teljes mortalitás, illetve a stroke) kisebb incidenciájával társultak, mint a kissé kevésbé szigorú vérnyomáskontrollal beállított csoport, ahol a systolés vérnyomás 138 és 137 Hgmm volt.
2. Egy prospektív obszervációs vizsgálat a UKPDS programon belül szignifikáns kapcsolatot talált a követési időszak systolés vérnyomás-értéke és a macro- és microvascularis szövődmények incidenciája között diabeteses betegekben; a szövődmények folyamatosan növekedtek a 120 Hgmm feletti értékek esetében [429].

Az olyan betegekben azonban, ahol a nagy kockázatot nem diabetes, hanem más tényező okozza, az alacsonyabb célvérnyomás értékeket támogató adatok megbízhatósága változó. A legvilágosabb bizonyíték a korábbi stroke-ot vagy tranziens ischaemiás at-takot szenvedett betegekre vonatkozik, mivel a PROGRESS vizsgálatban

[283] a kórtörténetben cerebrovasculáris betegséget elszenvedett egyének, akik vérnyomása a kezelés hatására 147/86 Hgmm-ről 138/82 Hgmm-re csökkent, a rekurrens stroke tekintetében 28%-os, a főbb cardiovascularis események incidenciájának tekintetében pedig 26%-os csökkenést mutattak a placebóval összehasonlítva, ahol a vérnyomáscsökkenés elhanyagolható volt. Lényeges cardiovascularis előnyöket igazoltak a normotoniás betegekben is, akikben a kezelés során az értékek 127/75 Hgmm-re csökkentek. Továbbá a PROGRESS adatainak egy újabb post-hoc analízise a rekurrens stroke (különösen a vérzéses stroke) incidenciájának progresszív csökkenését igazolta, amíg a 120 Hgmm körüli systolés értéket elérték [480]. Más nagy kockázatú csoportok esetében alacsonyabb szintű bizonyítékok érhetőek el. A HOT vizsgálat [481] post-hoc alcsoport analízisében a diastolés és systolés vérnyomás nagyobb mértékű csökkenése (82 versus 85 Hgmm és 142–145 versus 145–148 Hgmm) nagyobb előnnyel járt a nagy vagy nagyon nagy cardiovascularis kockázatú betegekben (a HOT populáció 50%-a), de nem a kisebb kockázatú betegekben. Myocardialis infarctust túlélő betegek placebokontrollos vizsgálataiban a béta-blokkoló vagy az ACE-gátló adása [482, 483] csökkentette a visszatérő myocardialis infarctus és a halálozás incidenciáját még akkor is, ha a kiindulási vérnyomás normális volt. Mivel ezeknek a gyógyszereknek önmagukban protektív hatást tételeztek fel, a vérnyomást ritkán tartották lehetséges mechanizmusnak, bár amikor említik, az alacsonyabb volt az aktív kezelést kapó csoportban, mint a placebocsoportban. Még az 5.1 fejezetben említésre került, hogy az angina pectorisban vagy coronariabetegségben szenvedő betegek placebo kontrollos vizsgálatainak többségében [302, 304, 305] bizonyítékot találtak arra, hogy a vérnyomás meglehetősen alacsony szintre történő csökkentése a cardiovascularis események incidenciáját csökkenti (EUROPA: 128/78 a 133/80 Hgmm-rel szemben; ACTION-hypertoniások: 137/77 a 144/81 Hgmm-rel szemben;

CAMELOT: 124/76 a 130/77 Hgmm-rel szemben), bár egy másik anginás beteget feldolgozó vizsgálatban hasonló célvérnyomás-értékek mellett (129/74 a 132/76 Hgmm-rel szemben) nem igazoltak további előnyös hatást [306].

Nincs elég cardiovascularis kimeneteli adat, melynek alapján alacsonyabb vérnyomásértéket lehetne javasolni nem diabetés eredetű vesebetegekben, de elégséges, bár nem meggyőző bizonyíték utal arra, hogy a 130/80 Hgmm-nél alacsonyabb értékek segíthetnek a vesefunkció megőrzésében, különösen amikor proteinuria is jelen van (lásd a 4.5.4 fejezetet).

5.2.3 Otthoni és ambuláns vérnyomás célértékek

Az otthoni és ambuláns vérnyomás prognosztikai jelentőségét alátámasztó bizonyítékok egyre gyakoribbá teszik ezek alkalmazását a kezelés hatékonyságának mérésére. Az ambuláns vérnyomás esetében ezt a megközelítést támasztja alá az a bizonyíték, mely szerint amennyiben adott rendelői vérnyomás értékek esetén az ambuláns vérnyomás érték alacsonyabb volt, az a cardiovascularis kimenetel kisebb kockázatával járt együtt [88]. Nincs azonban még olyan bizonyíték, mely megmutatná, hogy milyen otthoni és ambuláns vérnyomásértékek lennének az optimális célértékek. Az otthoni és az ambuláns vérnyomás több Hgmm-rel alacsonyabb a rendelői vérnyomásnál (5. táblázat), de ezek a különbségek a rendelői vérnyomásértékek szintjével arányosak [484], vagyis általában magasabbak, amikor a rendelői vérnyomás magas és kisebbek az olyan alacsonyabb rendelői vérnyomásértékek esetén, melyek a kezelés célértékeit jelentik [77]. Ez, valamint a vérnyomáscsökkentő kezelés nagyobb hatása a rendelői vérnyomásra a 24 órás vérnyomással összehasonlítva [485] valószínűsíti, hogy az optimális célvérnyomás nem különbözik túlságosan a rendelőben vagy azon kívül mérve.

5.2.4 Következtetések

A jelenlegi bizonyítékok alapján minden hypertoniás betegben javasol-

ható a vérnyomás legalább 140/90 Hgmm alá történő csökkentése és törekedni kell az ennél alacsonyabb értékek elérésére, amennyiben azok tolerálhatók. Cukorbetegségben a vérnyomáscsökkentő kezelés agresszívebb kell legyen, akiknél a <130/80 Hgmm vérnyomás ésszerűnek tűnik. H

Hasonló célt kell kitűzni a korábban cerebrovasculáris betegséget elszenvedett egyénekben is és legalábbis mérlegelni kell ezt a coronariabetegyek esetében. Bár az egyének között lehetnek különbségek, az életfontosságú szervek vérellátási zavarának kockázata igen alacsony, kivéve a posturalis hypotoniás epizódokat, melyeket különösen cukorbetegségben és idősekben kell elkerülni. A kimenetel és az elért vérnyomás közötti J-alakú görbe előfordulása post-hoc analízisek [486–490] alapján merült fel, amelyek azonban azt mutatták, hogy az események aránya csak igen alacsony diastolés értékeknél nő meg. A myocardialis infarctuson átesett vagy krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek végzett vizsgálatokban a β -blokkoló vagy ACE-gátló alkalmazása csökkentette a cardiovascularis eseményeket, annak ellenére, hogy a vérnyomást a már eleve alacsony kiindulási systolés és diastolés értékekről tovább csökkentette [482, 491], így bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy a görbe behajlása csak olyan vérnyomásértéknél fordulhat elő, melyek sokkal alacsonyabbak az intenzív vérnyomáscsökkentés során célul kitűzötteknél.

Meg kell említeni, hogy az egyidejűleg több gyógyszerrel végzett kezelés elterjedése ellenére a vizsgálatok többségében az elért átlagos systolés vérnyomás 140 Hgmm felett maradt [492], és a kontrollált betegek aránya, a beválasztott betegek maximum 60–70%-a volt még azokban a vizsgálatokban is, ahol elérték a 140/90 Hgmm alatti átlagos systolés vérnyomásértéket. Cukorbetegségben a kezelés során mért <130 Hgmm átlagos értéket soha nem érték el [492], az egyetlen ABCD normotoniás vizsgálat kivételével, amelybe a kiinduláskor normális vagy magas normális vérnyomású beteget választottak be [319]. A fentiekben ajánlott célvérnyomások

elérése tehát nehéz lehet különösen akkor, amikor a kiindulási vérnyomás magasabb, illetve idősekben, mivel az életkor előrehaladtával a systolés vérnyomás emelkedése szorosan összefügg a fokozott aortafibrosissal és fal merevséggel (stiffness). A bizonyítékok azt mutatják, hogy a hasonló vagy akár nagyobb mértékben alkalmazott kombinációs kezelés esetén az elért systolés vérnyomásértékek általában valamivel magasabbak cukorbetegségben, mint a nem cukorbetegségben [249, 428, 493].

5.3 A vérnyomáscsökkentő kezelés költséghatékonyasága

Több vizsgálat kimutatta, hogy a nagy vagy nagyon nagy kockázatú betegekben a hipertonia kezelése jórészt költséghatékony, azaz a cardiovascularis betegségek és halálozás csökkent incidenciája az élethosszig tartó kezelés költségét nagyrészt ellensúlyozza [494]. A haszon valószínűleg még nagyobb annál, mint amit a kezeléssel megelőzött évi események száma alapján számítottak és az ún. „number needed to treat” vagy NNT értékkel fejeznek ki [495].

1. Több placebokontrollos vizsgálatban tekintélyes számú, placebóra randomizált beteg kapott aktív kezelést és számos aktív kezelésre allokált beteg pedig aktuálisan kilépett, miközben folyamatosan az eredeti csoportban vették figyelembe a kezelési szándék szerinti (intention-to-treat) elv figyelembe vétele miatt [273].
2. Néhány vizsgálat azt mutatta, hogy a kezelt és a placebocsoportok közötti különbség az események incidenciája tekintetében progresszíven nő a vizsgálat néhány éve során, felvetve a vérnyomáscsökkentés hosszú távon nagyobb mértékű protektív hatását.
3. A fiatalabb, kis kockázatú hipertóniásokban az ötéves kezelési periódusra számított viszonylag kicsi haszon jelentősszámú hozzáadott életévvé változhat át az idős, nagy kockázatú hipertóniásokkal összehasonlítva [274]. Következésképp

pen fiatalabb betegekben a biztosítási statisztikák alkalmazása a haszon értékelésénél jobb módszer lehet, mint a klinikai vizsgálatokból származó adatok [496]. Fiatal betegekben a kezelés célja nem a valószínűtlen morbiditási vagy halálozási események megelőzése az elkövetkező néhány évben, hanem inkább azon szervkárosodások kialakulásának vagy progressziójának megakadályozása, melyek hosszú távon a kis kockázatú betegeket nagy kockázatúvá változtatják.

Több vérnyomáscsökkentő kezelés vizsgálata, de főként a HDPP [312] és a HOT [497] vizsgálatok kimutatták, hogy az intenzív vérnyomáscsökkentés ellenére a cardiovascularis események incidenciája sokkal magasabb marad a nagy kockázatú vagy a szövődményes hipertóniásokban, mint azokban, akiknek kiindulási kockázata alacsony vagy mérsékelt volt. Ez arra utal, hogy számos főbb cardiovascularis kockázati tényező változását nehéz lehet megfordítani, és így az antihypertensív kezelés nagy vagy nagyon nagy kockázatú betegekre történő korlátozása távol van az optimális stratégiától. Végül a hipertonia gyógyszeres kezelésének költségét gyakran állítják szembe az életmódváltással, melyet költségmentesnek tekintenek. Az életmódváltás tényleges megvalósításához és így hatékonyságához azonban viselkedés terápiai támogatás, tanácsadás és megerősítések szükségesek, amelyek költségei egyáltalán nem hagyhatók figyelmen kívül [498, 499].

6. KEZELÉSI STRATÉGIÁK

6.1 Életmódváltás (9. szövegdoz)

Életmódváltást kell kezdeményezni, amikor csak lehetséges minden betegnél, beleértve a magas normális vérnyomású és gyógyszeres kezelést igénylő betegeket is. A cél a vérnyomás csökkentése, más kockázati tényezők és klinikai állapotok kontrollja, valamint a későbbiekben bevezetendő vérnyomáscsökkentő gyógyszerek szá-

mának és dózisának csökkentése. Azok az életmódi változások, melyek széles körben elfogadottan csökkentik a vérnyomást vagy a cardiovascularis kockázatot és minden beteg számára megfontolandók, az alábbiak:

1. a dohányzás elhagyása,
2. a túlsúlyosokban a testsúly csökkentése,
3. az alkoholfogyasztás mérséklése,
4. testmozgás,
5. a konyhasó-fogyasztás csökkentése és a
6. zöldség- és gyümölcsfogyasztás növelése, a telített és teljes zsírfogyasztás mérséklése [500].

9. szövegdoz. Állásfoglalás: életmódbeli változások

- Amikor csak lehetséges, minden betegnél életmódváltást kell bevezetni, beleértve a gyógyszeres kezelést igénylő betegeket is. A vérnyomás csökkentése, más kockázati tényezők kontrollja, valamint a későbbiekben szükséges vérnyomáscsökkentő gyógyszerek számának és dózisának csökkentése a cél.
- Szintén életmódbeli változásokat kell tanácsolni a magas normális vérnyomású és többlet kockázati tényezőkkel rendelkező egyéneknek is a hipertonia kifejlődése kockázatának csökkentésére.
- A megfontolandó életmódbeli változások, melyek széles körben elfogadottan csökkentik a vérnyomást vagy a cardiovascularis kockázatot:
 - a dohányzás elhagyása
 - a testsúly csökkentése (és a testsúly stabilizálása)
 - a túlzott alkoholfogyasztás csökkentése
 - a testmozgás
 - a sófogyasztás csökkentése
 - a zöldség- és gyümölcsfogyasztás növelése, a telített és teljes zsírfogyasztás mérséklése
- Az életmódbeli tanácsadást odaadón kell végezni, megfelelő viselkedési, szakértő támogatással és időszakos megerősítéssel.
- Mivel az életmódbeli változtatásokkal szembeni hosszú távú compliance alacsony és a következményes vérnyomásváltozás nagyon változó, a gyógyszeres kezelésben nem részesülő betegeket szorosan kell követni, hogy amikor szükséges, a gyógyszeres kezelést időben megkezdhesük

Az egészséges étkezési szokásokat mindig támogatni kell. Az életmódbeli változásokról azonban nem igazolt, hogy hipertóniás betegekben preventívek a cardiovascularis szövődményekre nézve és az alkalmazásukra vonatkozó hosszú távú compliance közismerten alacsony [501]. Ezek soha nem késleltethetik szükségtelenül a gyógyszeres kezelés megkezdését, különösen nagyobb kockázatú betegek esetében.

6.1.1 A dohányzás elhagyása

A dohányzás a vérnyomás és a szívfrekvencia akut emelkedését idézi elő, mely több mint 15 percig fennmarad egy szál cigaretta elszívását követően [502]. A mechanizmus valószínűleg a szimpatikus idegrendszer centrális és idegvégződés szintjén történő stimulációja lehet, mely kiváltja a plazma katekolaminok szintjének növekedését a vérnyomás növekedésével párhuzamosan [503, 504]. Paradox módon több epidemiológiai tanulmány azt találta, hogy a dohányosok vérnyomása ugyanakkora vagy alacsonyabb volt, mint a nem dohányzóké [505]. Az ambuláns vérnyomásmonitorozást használó vizsgálatok azonban kimutatták, hogy mind a hipertóniás, mind a normotóniás dohányosok nappali vérnyomásértékei magasabbak a nem dohányzóknál [506–508]; az emelkedés különösen kifejezett az erős dohányosokban [502]. A dohányzásról azt is kimutatták, hogy a későbbi systolés vérnyomásemelkedés prediktora [509], de a dohányzás független krónikus vérnyomásemelő hatását egyetlen vizsgálat sem igazolta [510] és a dohányzás elhagyása nem csökkentette a vérnyomást [511].

A dohányzás jelentős cardiovascularis kockázati tényező [512] és a dohányzás elhagyása valószínűleg a leghatékonyabb életmódváltás nagyszámú cardiovascularis betegség (beleértve a stroke-ot és a myocardialis infarctust) prevenciójára [512–514]. Ezt támogatja az a megfigyelés, hogy azok várható élettartama, akik középkoruk előtt abbahagyják a dohányzást, jellemzően nem különbözik azokétól, akik egész életükben nem dohányoz-

tak [515, 516]. Így a hipertóniás dohányosoknak a dohányzás elhagyása javasolt.

Amennyiben szükséges, nikotinpótlás [517] vagy bupropion-kezelés megfontolandó, mivel úgy tűnik, segítik a dohányzás elhagyását [518]. A vareniclin egy új szelektív nikotinerger acetilkolin-receptor parciális agonista, melyet specifikusan a dohányzás elhagyására fejlesztettek ki a placebohoz viszonyított dokumentált rövid és hosszú távú hatásossággal [519]. A passzív dohányzásról már igazolták, hogy a coronaria és más dohányzással összefüggő betegségek kockázatát fokozza [520, 521]. A passzív dohányzás csökkenhetett azokban az országokban, amelyekben olyan szabályozásokat vezettek be, melyek védik a nem dohányzókat és a már nem dohányzókat a környezeti dohányfüsttől. Kívánatos, hogy ez egész Európában megszokottá váljék.

6.1.2 Az alkoholfogyasztás mérséklése

Számos tanulmány igazolta az alkoholfogyasztás és a mortalitás közötti U vagy J alakú kapcsolatot, amelyben az enyhe vagy mérsékelt alkoholfogyasztás csökkent mortalitással jár az absztinenciához képest, míg a jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztók halálozási aránya emelkedő [522]; ezt a kapcsolatot azonban az elérhető adatok egy újabb metaanalízise vitatja [523]. Az alkoholfogyasztás, a vérnyomás és a hipertonia prevalenciája közötti összefüggés lineáris a populációban [524]. Mindezen túl a nagy mennyiségű alkohol fogyasztása a stroke magas kockázatával jár együtt [525]; ez különösen igaz a tivornyázó italozásra. Az alkohol csökkenti a vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelés hatását, de ez a hatás 1-2 héten belül legalábbis részben reverzibilis az alkoholfogyasztás körülbelül 80%-os csökkentése esetén [526]. A nagyobb mennyiségű alkoholt fogyasztóknál (öt vagy annál több szabványos ital) vérnyomás-emelkedés léphet fel az alkoholfogyasztás hirtelen elhagyásakor és nagyobb eséllyel állapítanak meg náluk hipertóniát a hét elején, ha alko-

holfogyasztásuk hétvégi típusú. Az alkoholfogyasztás csökkentését tanulmányozó vizsgálatok a systolés és a diastolés vérnyomás szignifikáns csökkenését igazolták [500]. Azoknak a hipertóniás férfiaknak, akik alkoholt fogyasztanak, azt kell tanácsolni, hogy napi alkoholfogyasztásukat kevesebb mint 20–30 g, míg a hipertóniás nők esetében kevesebb mint napi 10–20 g etanolra korlátozzák. Figyelmeztetni kell őket a részegség és a stroke fokozott kockázatának kapcsolatára is.

6.1.3 A nátriumfogyasztása megszorítása

Epidemiológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy a konyhasó-fogyasztás hozzájárul a vérnyomás emelkedéséhez és a hipertonia prevalenciájához [527, 528]. Hipertóniás betegekben végzett randomizált kontrollált vizsgálatok [500] azt mutatják, hogy a nátriumbevitel 80–100 mmol-lal (4,7–5,8 g nátrium-kloriddal) való napi csökkentése a kiindulási 180 mmol (10,5 g nátrium-klorid) körüli napi bevitelről a vérnyomást átlagosan 4–6 Hgmm-rel csökkenti [529–533], bár a betegek közötti variabilitás nagy. A nátrium megszorítása nagyobb vérnyomáscsökkentő hatással járhat akkor, ha más diétás tanácsadással is kombinálják [500], és lehetővé teheti a vérnyomás kontrolljára alkalmazott vérnyomáscsökkentő gyógyszerek számának és dózisének csökkentését.

A nátriummegszorítás nagyobb hatású a vérnyomásra feketékben, középkorúakban, idősebb emberekben, valamint hipertóniásokban, cukorbeteggekben vagy krónikus vesebeteggekben, vagyis azokban, akiknek a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszere kevésbé érzékeny [534], amelynek aktivációja a szimpatikus idegrendszer aktivációjával együtt [535, 536] ellensúlyozhatja a nátriummegszorítás vérnyomáscsökkentő hatását. A kevesebb konyhasót tartalmazó diéta esetén a betegeknek azt kell tanácsolni, hogy kerüljék a konyhasó hozzáadását és a nyilvánvalóan túlsózott ételeket (különösen a feldolgozott élelmiszereket) és természetes összetevőkből készített, több káliumot tartalmazó ételeket fo-

gyasszanak [537]. A túlzott sóbevitel rezisztens hypertoniát okozhat. Az ajánlott napi nátriumbevitel mennyiségét nemrégiben csökkentették 100-ról 65 mmol-ra, mely 3,8 g/nap nátrium-kloridnak felel meg, melyet manapság nehéz lehet elérni. Az elérhető ajánlás kevesebb, mint napi 5 g (85 mmol) nátrium-klorid [538].

6.1.4 Egyéb diétás változások

Az elmúlt évtizedben kiderült, hogy magasabb káliumbevitelnek és a DASH diétán alapuló diétás módszereknek (gyümölcsökben, zöldségekben, alacsony zsírtartalmú tejtermékekben gazdag diéta kevesebb koleszterinnel, telített, valamint teljes zsírtartalommal) [539] vérnyomáscsökkentő hatásuk is van. Több kisebb klinikai vizsgálat és azok metaanalízise igazolta, hogy a nagy dózísú omega-3 többszörösen telítetlen zsírsav (melyet általában halolajnak neveznek) szupplementáció hypertóniásokban csökkentheti a vérnyomást, bár hatását csak általában nagy adagban fejt ki (≥ 3 g/nap) [500, 540, 541]. Hypertóniásokban az átlagos vérnyomáscsökkentés 4,0/2,5 Hgmm volt [542]. Ami a fokozott rostbevitelt illeti [543, 544], az adatok elégtelenek ahhoz, hogy az vérnyomáscsökkentésre ajánlható legyen. A kalcium- vagy magnézium- szupplementációt [500, 545, 546] ajánlották a vérnyomás csökkentésére, de az adatok nem teljesen elmentmondásmentesek, így újabb vizsgálatok szükségesek, mielőtt ez, vagy más specifikus diéta ajánlható lenne, beleértve a módosított szénhidrát-tartalmú diétát is [500, 547, 548]. Általános szabály, hogy tanácsoljuk a hypertóniás betegeknek, fogyasszanak több zöldséget és gyümölcsöt (naponta 4–5 alkalommal vagy összesen 300 gramm zöldség) [549], halat [550], és csökkentsék a telített zsírok és a koleszterin bevitelét. A képzett dietetikusok által végzett tanácsadás hasznos lehet.

6.1.5 Testsúlycsökkentés

Obszervációs vizsgálatokból származó jelentős számú bizonyíték doku-

mentálja azt, hogy a testsúly közvetlen kapcsolatban áll a vérnyomással [551], és hogy a test túlzott zsírtartalma vérnyomás emelkedésre és hypertóniára hajlamosít [552]. Szintén egyértelmű a bizonyíték arra, hogy elhízott betegekben a testsúly csökkentése csökkenti a vérnyomást és jótékony hatású a társult kockázati tényezőkre, mint amilyen az inzulin rezisztencia, a diabetes, a hyperlipidaemia, a balkamra-hypertrophia és az obstruktív alvási apnoe. Az elérhető vizsgálatok metaanalízise szerint az átlagosan 5,1 kg-os súlycsökkenés átlag 4,4/3,6 Hgmm vérnyomáscsökkentéssel jár [553]. Egy újabb alcsoport-analízisben a vérnyomáscsökkentés hasonló volt a nem hypertóniás és hypertóniás egyének esetében, de nagyobb volt azokban, akik több súlyt vesztek [554, 555]; prospektív obszervációs vizsgálatok [556] szintén igazolták, hogy a nagyobb súlycsökkenés nagyobb vérnyomáscsökkentést okoz. Mérsékelt súlycsökkenés a nátrium bevitel csökkentésével vagy a nélkül megelőzheti a hypertoniát az elhízott, magas normális vérnyomású egyénekben [557] és elősegítheti a gyógyszeres kezelés csökkentését, illetve elhagyását [558, 559]. Mivel a középkorúakban a testsúly gyakran progresszív növekedést mutat (évente 0,5–1,5 kg), a testsúly stabilizálása szintén hasznos célnak tartható.

6.1.6 Testmozgás

A fizikai erőnlét hiánya a cardiovascularis mortalitás jelentős prediktora, mely a vérnyomástól és más kockázati tényezőktől független [560]. A randomizált kontrollált vizsgálatok újabb metaanalízise [561] arra a következtetésre jutott, hogy a dinamikus aerob állóképességi edzés a nyugalmi vérnyomást 3,0/2,4 Hgmm-rel, a napali ambuláns vérnyomást 3,3/3,5 Hgmm-rel csökkenti. A nyugalmi vérnyomás csökkenése kifejezettebb volt a hypertóniás csoportban (-6,9/-4,9 Hgmm), mint a normotóniásban (-1,9/-1,6 Hgmm). Még mérsékelt mennyiségű testmozgás is csökkentette a vérnyomást [562], valamint ez az edzés a testsúlyt, a test zsírtartalmát, a

haskörfogatot, az inzulin rezisztenciát és a HDL-koleszterin-szintet is csökkentette. A dinamikus rezisztencia edzés a nyugalmi vérnyomást 3,5/3,2 Hgmm-rel csökkentette [563]. Így az ülő foglalkozást végző betegeknek tanácsolni kell, hogy rendszeresen (napi 30–35 percet) végezzenek mérsékelt intenzitású testmozgást [564]. A testmozgás típusa elsődlegesen állóképességi edzés legyen (séta, kocogás, úszás), melyhez rezisztencia edzés járuljon [144, 564, 565]. A testmozgást megelőzően végzett cardiovascularis állapotértékelés az előírányzott testmozgás mértékétől és a beteg panaszaitól, tüneteitől, teljes cardiovascularis kockázatától és a társuló klinikai állapotoktól függ. Intenzív izometrikus gyakorlatok azonban, mint a nehéz súlyok emelése jelentős presszor hatásúak lehetnek, így kerülendőek. Ha a hypertonia nem megfelelően beállított, akkor a nehéz testmozgás, mint ahogy a maximális terhelésű vizsgálat is, helytelen és addig el kell halasztani, amíg a megfelelő gyógyszeres kezelés és vérnyomáscsökkentés meg nem történik [566].

6.2 Gyógyszeres kezelés

(10. és 11. szövegdohoz)

6.2.1 A vérnyomáscsökkentő gyógyszer kiválasztása

A számos antihypertensív kezelést tanulmányozó vizsgálat (amelyek aktív kezelést placebóval hasonlítanak össze és azok is, amelyekben különböző gyógyszereken alapuló kezelési módokat hasonlítanak össze) megerősítik a 2003-as ESH/ESC irányelv [3] következtetéseit:

1. az antihypertensív kezelés legfőbb haszna magának a vérnyomáscsökkentésnek a következménye és nagyrészt független a használt gyógyszerektől;
2. a tiazid diuretikumok (mint ahogy a chlorthalidon és az indapamid is), a β -blokkolók, a kalciumantagonisták, az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók megfelelően képesek csökkenteni a vérnyomást és szignifikánsan és jelen-

tős mértékben csökkentik a cardiovascularis végpontokat.

Így mindezen gyógyszerek alkalmazásak az antihypertensív kezelés indítására és fenntartására monoterápiában vagy egymással valamilyen kombinációban is. Minden ajánlott gyógyszer-csoport specifikus tulajdonságokkal, előnyökkel és hátrányokkal rendelkezik, melyeket a következő bekezdésekben tárgyalunk, így az orvosok a legmegfelelőbbet választhatják az egyes betegek kezelésére.

A 4.4.5 fejezetben említettük, hogy két újabb nagy vizsgálat [330, 332] és egy újabb metaanalízis [343] szerint a béta-blokkolók kevésbé képesek a stroke elleni védelemre, bár ugyanolyan mértékben védenek a coronaria-eseményekkel és a mortalitással szemben. A béta-blokkolók használata bizonyítottan hasznos angina pectorisban, szívelégtelenségben és friss myocardialis infarctusban, melyek mind fontos hypertoniához társuló szövődmények [482, 483, 567]. Így a béta-blokkolók még mindig megfontolhatóak a kiindulási és a későbbi antihypertensív kezelési stratégiákban. Mivel elősegítik a testsúlynövekedést [568], hátrányos hatásúak a zsírsanyag-cserére és más gyógyszerekkel összehasonlítva fokozzák az újonnan kialakult diabetes incidenciáját [455, 458], előnyben részesítésük nem javasolt olyan hypertoniásokban, akiknek többszörös metabolikus kockázati tényezők vannak, beleértve a metabolikus szindrómát és annak jelentős összetevőit (abdominális obesitas, magas normális vagy kóros éhgyomri vércukorszint és károsodott glükóztolerancia; mind olyan tényezők, melyek a diabetes kockázatát növelik) [569, 570]. Ez szintén vonatkozik a tiazid diuretikumokra is, melyeknek nagy dózisban dyslipidaemiás és diabetes hatásuk van [455]. A tiazidokat gyakran együtt adták béta-blokkolókkal azokban a vizsgálatokban, melyekben az újonnan kialakult diabetes relatív többletét igazolták, ami nehezzé tette a két szer hozzájárulásának szétválasztását. Ez azonban nem vonatkozhat a vazodilatátor béta-blokkolókra, mint a carvedilol és a

nebivolol, melyeknek kevesebb vagy egyáltalán nincs dysmetabolikus hatása, mint ahogy az újonnan kialakult diabetes incidenciája is kisebb a klasszikus béta-blokkolóknál tapasztaltaknál [571, 572]. A béta-blokkolók, az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók kevésbé hatásosak feketékben, akik esetében a diuretikumokat és a kalciumantago-

10. szövegdoz. Állásfoglalás: az antihypertensív gyógyszer kiválasztása

- Az antihypertensív kezelés fő haszna magának a vérnyomáscsökkentésnek a következménye.
- Az antihypertensív gyógyszerek öt fő osztálya – tiazid diuretikumok, kalciumantagonisták, ACE-gátlók, angiotenzin receptor antagonisták és a β -blokkolók – alkalmas az antihypertensív kezelés bevezetésére és fenntartására, egyedül vagy kombinációban. A β -blokkolók, különösen tiazid diuretikumokkal kombinálva, nem javasoltak metabolikus szindrómával vagy a véletlenül kialakuló diabetes nagy kockázatával bíró betegekben.
- Mivel sok beteg esetében egynél több gyógyszerre van szükség, az elsőként választandó gyógyszer-csoport meghatározása gyakran indokolatlan. Mindazonáltal számos olyan állapot ismert, melyben bizonyíték van néhány gyógyszer másokkal szembeni előnyéről mind kezdeti kezelés-ként, mind kombináció részeként.
- A specifikus gyógyszer vagy gyógyszer-kombináció kiválasztásakor és más gyógyszerek elkerülésekor az alábbiakat kell figyelembe venni:
 1. Az adott beteg megelőző kedvező vagy kedvezőtlen tapasztalata az adott gyógyszer-csoporttal
 2. A gyógyszerek cardiovascularis kockázati tényezőkre kifejtett hatása az adott beteg cardiovascularis profilja
 3. A szubklinikus szervkárosodás, a klinikai cardiovascularis betegség, vesebetegség vagy diabetes jelenléte, mely egyes gyógyszerekkel előnyösebben kezelhető (11. szövegdoz és a 6. táblázat)
 4. Más olyan betegségek jelenléte, melyek korlátozhatják egyes antihypertensív gyógyszer-csoportok alkalmazását (7. táblázat)
 5. A más betegségek miatt használt gyógyszerekkel való lehetséges interakciók
 6. A gyógyszer költsége, az adott beteg vagy az egészségbiztosító szem-

pontjából; a költség szempontok soha nem kerülhetnek a hatékonyság, a tolerabilitás és az adott beteg védelmének szempontjai elé

- Folyamatos figyelmet kell fordítani a gyógyszerek mellékhatásaira, mivel azok a non-compliance legfontosabb okai. A gyógyszerek nem egyformák mellékhatásaik tekintetében, különösen bizonyos betegekben.
- A vérnyomáscsökkentő hatásnak 24 órán át kell tartania. Ezt rendelői vagy otthoni vérnyomásmérésekkel lehet ellenőrizni a hatás mélypontján, vagy ambuláns vérnyomás-monitorizálás során.
- Azokat a gyógyszereket kell előnyben részesíteni, melyek 24 órán át tartó hatást naponta egyszeri gyógyszerbevitellel érik el, mivel az egyszerű kezelési terv elősegíti a compliance-t.

11. szövegdoz. Állásfoglalás: vérnyomáscsökkentő kezelés során: előnyben részesítendő gyógyszerek

Szubklinikus szervkárosodás

BKH	ACEI, KA, ARB
Tünetmentes atherosclerosis	KA, ACEI
Microalbuminuria	ACEI, ARB
Renalis diszfunkció	ACEI, ARB

Klinikai esemény

Korábbi stroke	bármely vérnyomáscsökkentő hatóanyag
Korábbi MI	BB, ACEI, ARB
Angina pectoris	BB, KA
Szívelégtelenség	diuretikumok, BB, ACEI, ARB, antialdoszteron hatóanyagok

Pitvarfibrilláció	
Paroxysmalis	ARB, ACEI
Permanens	BB, nem dihydropiridin KA
ESRD/proteinuria	ACEI, ARB, kacs diuretikumok
Perifériás artériás betegség	KA

Betegségek, állapotok

ISH (időskori)	diuretikumok, KA
Metabolikus szindróma	ACEI, ARB, KA
Diabetes mellitus	ACEI, ARB
Terhesség	KA, methyldopa, BB
Feketék	diuretikumok, KA

Rövidítések: BKH: bal kamrai hypertrophia; ISH: izolált systolés hypertonia; ESRD: veseelégtelenség; ACEI: ACE-gátlók; ARB: angiotenzinreceptor-blokkolók; KA: kalciumantagonisták; BB: β -blokkolók

6. táblázat. Kórképek, melyekben egyes antihypertensív gyógyszerek használata előnyben részesítendő másokkal szemben

Tiazid diuretikumok	Béta-blokkolók	Kalciumantagonisták (dihidropiridinek)	Kalciumantagonisták (verapamil/diltiazem)
<ul style="list-style-type: none"> Izolált systolés hypertonia (idős-kori) Szívégtelenség Hypertonia feketékben 	<ul style="list-style-type: none"> Angina pectoris Myocardialis infarctus után Szívégtelenség Tachyarrhythmiák Glaucoma Terhesség 	<ul style="list-style-type: none"> Izolált systolés hypertonia (idős-kori) Angina pectoris Balkamra-hypertrophia Carotis/coronaria atherosclerosis Terhesség Hypertonia feketékben 	<ul style="list-style-type: none"> Angina pectoris Carotis atherosclerosis Supraventricularis tachycardia
ACE-gátlók	Angiotenzinreceptor-blokkolók	Diuretikumok (antialdoszteron)	Kacsdiuretikumok
<ul style="list-style-type: none"> Szívégtelenség Balkamra-diszfunkció Myocardialis infarctus után Diabeteses nephropathia Nem diabeteses nephropathia Balkamra-hypertrophia Carotis atherosclerosis Proteinuria/microalbuminuria ACE-gátló kiváltotta köhögés Pitvarfibrilláció Metabolikus szindróma 	<ul style="list-style-type: none"> Szívégtelenség Myocardialis infarctus után Diabeteses nephropathia Proteinuria/microalbuminuria Balkamra-hypertrophia Pitvarfibrilláció Metabolikus szindróma 	<ul style="list-style-type: none"> Szívégtelenség Myocardialis infarctus után 	<ul style="list-style-type: none"> Végstádiumú vesebetegség Szívégtelenség

nistákat kell előnyben részesíteni [299, 573].

Az intermedier végpontokat (szubklinikus szervkárosodást) értékelő vizsgálatok egyéb különbségekre utalnak a különböző antihypertensív gyógyszerek között: az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók különösen hatékonyak a bal kamrai hypertrophia csökkentésében [349], beleértve annak fibroticus komponensét is [219, 367]; szintén meglehetősen hatékonyak a microalbuminuria és a proteinuria csökkentésében [308, 309, 430–432, 437] és a vesefunkció megőrzésében, valamint a vesebetegség kialakulásának késleltetésében [308, 309, 430, 431, 434]; a kalciumantagonisták mellett, hogy hatékonyak a bal kamrai hypertrophia esetében, előnyösnek tűnnek a carotishypertrophia és az atherosclerosis progressziójának lassításában [220–222, 391, 392, 395].

A más antihypertensív gyógyszerek használatával kapcsolatos bizonyítékok jóval korlátozottabbak. Az α_1 -blokkolókról és a centrális szerekről (α_2 -adrenoreceptor-agonisták és az imidazolinreceptorok modulátorai) kimutatták, hogy megfelelő módon csökkentik a vérnyomást és szintén kedvező metabolikus hatásokkal rendelkeznek

[574]. Az aldoszteronantagonisták vérnyomáscsökkentő hatását szintén igazolták [575]. Mivel az egyetlen olyan vizsgálatot, mely α_1 -blokkolót vizsgált (az ALLHAT vizsgálat doxazosin karja) megszakították, mielőtt döntő bizonyítékot adott volna [576], ezért az

α_1 -blokkolók összesített előnye vagy hátránya a vérnyomáscsökkentő kezelésben bizonyítatlan marad. Ez a helyzet a centrálisan ható gyógyszerekkel és az aldoszteron antagonistákkal is. Mindezen anyagokat azonban gyakran használták hozzáadott gyógyszerként

7. táblázat. Az antihypertensív gyógyszerek használatának abszolút és relatív kontraindikációi

	Abszolút	Relatív
Tiazid diuretikumok	<ul style="list-style-type: none"> Köszvény 	<ul style="list-style-type: none"> Metabolikus szindróma Glükózintolerancia Terhesség
Béta-blokkolók	<ul style="list-style-type: none"> Asthma II. vagy III. fokú AV blokk 	<ul style="list-style-type: none"> Perifériás artériás betegség Metabolikus szindróma Glükózintolerancia Atléták és fizikailag aktív betegek Krónikus obstruktív tüdőbetegség
Kalciumantagonisták (dihidropiridinek)		<ul style="list-style-type: none"> Tachyarrhythmiák Szívégtelenség
Kalciumantagonisták (verapamil, diltiazem)	<ul style="list-style-type: none"> II. vagy III. fokú AV blokk Szívégtelenség 	
ACE-gátlók	<ul style="list-style-type: none"> Terhesség Angioneuroticus oedema Hyperkalaemia Kétoldali arteria renalis stenosis 	
Angiotenzinreceptor-blokkolók	<ul style="list-style-type: none"> Terhesség Hyperkalaemia Kétoldali arteria renalis stenosis 	
Diuretikumok (antialdoszteron)	<ul style="list-style-type: none"> Veseelégtelenség Hyperkalaemia 	

a cardiovascularis protekciót dokumentáló vizsgálatokban, így kombinációs kezelésben alkalmazhatók. Az α_1 -blokkolók használatának specifikus indikációja a benignus prostata-hypertrophia jelenléte. Az *aliskiren*, mely a reninrendszert célozza meg annak aktiválódásánál [577] az Egyesült Államokban már elérhető, illetve Európában is hamarosan hozzáférhető lesz. Erről a gyógyszerről kimutatták, hogy hatékonyan csökkenti a vérnyomást hypertóniában, mind egyedül, mind tiazid diuretikummal kombinációban [578–580], illetve preklinikai vizsgálatok szerint antiproteinuriás hatása is van [581]. Adatok vannak arra nézve, hogy a reninnek a klasszikus renin-angiotenzin kaskádtól független hatásai is vannak [577] és az az angiotenzin-II-termeléstől független prognosztikai tényező [582]. Ennek, valamint a renin gátlás cardiovascularis protektív hatásának meggyőző bizonyítékai azonban jelenleg még nem állnak rendelkezésre.

A hypertonia kezelésében elsőként választandó gyógyszer-csoportok azonosítása mindig is vitatott kérdés volt. Napjainkban azonban meggyőző bizonyítékok vannak arra, hogy a vérnyomás kontrolljához a betegek többségében kombinációs kezelés szükséges [583]. Így ha a beteg élethosszig két vagy több gyógyszert használ szed, marginális jelentősége van annak, hogy ezek közül melyiket használja egyedül a kezelés első néhány hetében. A gyógyszer-csoportok (sőt az adott csoporton belüli egyes hatóanyagok) azonban különböznek az általuk okozott mellékhatások típusában és gyakoriságában, valamint különböző egyének különbözőképpen hajlamosak egy adott mellékhatás kifejlődésére. Ráadásul a gyógyszereknek különböző hatásai lehetnek a kockázati tényezőkre, a szervkárosodásokra, az ok-specifikus eseményekre és specifikus protektív hatásuk lehet speciális betegcsoportokban. Ez az adott hatóanyag egyedüli vagy más gyógyszerekkel való együttes kiválasztását kötelezővé vagy ajánlottá teszi a körülményektől függően.

Általános forgatókönyvként a gyógyszerek kiválasztásakor vagy elke-

rülésekor az alábbiakat kell figyelembe venni:

1. az adott beteg megelőző kedvező vagy kedvezőtlen tapasztalata az adott gyógyszer-csoporttal mind a vérnyomáscsökkentő, mind a mellékhatások tekintetében;
2. a gyógyszerek cardiovascularis kockázati tényezőkre kifejtett hatása az adott beteg cardiovascularis profilja tekintetében;
3. a szubklinikus szervkárosodások, a klinikai cardiovascularis betegségek, vesebetegségek vagy diabetes jelenléte, mely egyes gyógyszerekkel előnyösebben kezelhető, mint másokkal;
4. más olyan betegségek jelenléte, melyek korlátozhatják egyes anti-hypertensív gyógyszer-csoportok alkalmazását;
5. a más betegségek miatt használt gyógyszerekkel való lehetséges interakciók;
6. a gyógyszer költsége, az adott beteg vagy az egészségbiztosító szempontjából. A költség szempontok azonban soha nem kerülhetnek a hatékonyság, a tolerabilitás és az adott beteg védelmének szempontjai elé.

Az orvosoknak előnyben kell részesíteni azokat a gyógyszereket, melyek hatása hosszan tartó és amelyek dokumentáltan képesek a vérnyomás 24 órán át tartó csökkentésére napi egyszeri adagolással. A kezelés egyszerűsítése javítja a terápiás hűséget [584], míg a hatékony, 24 órás vérnyomáskontroll prognosztikailag fontos a rendelői vérnyomáskontroll mellett [88]. A hosszú hatású gyógyszerek az anti-hypertensív hatást 24 órán át homogénebbé teszik, így minimalizálják a vérnyomás variabilitást [585].

Az ebben a fejezetben felsorolt kritériumok sok betegben lehetővé teszik specifikus gyógyszerek vagy gyógyszer kombinációk kiválasztását. Azokat a betegségeket, melyek előnyben vagy hátrányban részesítik és ritkán zárják a különböző hatóanyagok használatát, a 6. és 7. táblázat és a 11. szövegdozsolja fel részletesen, míg a speciális betegségekből és betegcso-

portokban ajánlott specifikus terápiás megközelítéseket részletesebben a 7. fejezet tárgyalja.

A kezdeti gyógyszer-választásnál, mint ahogy a kezelés későbbi módosításakor is, különös figyelmet kell szentelni a mellékhatásoknak, még akkor is, ha azok tisztán szubjektív természetűek, mivel a mellékhatások a non-compliance legfontosabb okai [584, 586]. Az anti-hypertensív kezelés során a mellékhatások teljesen nem kerülhetők el, mivel azok részben pszichológiai természetűek és még a placebo alkalmazásakor is ismertek [291]. Nagy erőfeszítést kell szentelni azonban a gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatások korlátozására és az életminőség megőrzésére vagy a kiváltó gyógyszer másra cserélésével, vagy az alkalmazott gyógyszer szüregségtelen dózis-emelésének elkerülésével. A tiazid diuretikumok, a béta-blokkolók és a kalciumantagonisták mellékhatásai dózisfüggőek, míg nincs vagy igen kevés dózisfüggés létezik az angiotenzinreceptor-blokkolók és az ACE-gátlók esetében [587].

6.2.2 Monoterápia (12. szövegdozsol)

A kezelést lehet egyetlen gyógyszerrel kezdeni, melyet kezdetben alacsony adagban kell adni. Ha a vérnyomás nem kontrollált, akkor vagy a kezdő gyógyszer teljes dózisa adható, vagy a beteget át lehet állítani egy másik gyógyszer-csoportba tartozó hatóanyagra (melyet először szintén alacsony, majd később teljes adagban lehet alkalmazni). Kötelező egyik hatóanyagról egy más gyógyszer-csoportra váltani abban az esetben, ha az első gyógyszernek nem volt vérnyomáscsökkentő hatása vagy jelentős mellékhatást váltott ki. Ez a „szekvenciális monoterápia” lehetővé teszi annak a gyógyszernek a megtalálását, melyre az adott beteg a legjobban reagál mind a hatékonyság, mind a tolerabilitás tekintetében.

Bár az úgynevezett „válaszolási (responder) arány” ($\geq 20/10$ Hgmm vérnyomáscsökkenés) monoterápiában bármelyik hatóanyagra körülbelül 50% [588], valamely egyedül használt

gyógyszer azon képessége, hogy hipertóniásokban elérje a célvérnyomás értékét (<140/90 Hgmm) nem haladja meg a 20–30%-ot, kivéve az 1. fokozatú hipertóniásokat [589, 590]. Ráadásul ez a módszer mind az orvos, mind a beteg számára munkaigényes és frusztráló, így alacsony compliance-hez vezet és magas kockázatú hipertóniásokban a vérnyomás sürgős kontrollját indokolatlanul késlelteti. Reményt adhat a farmakogenomika, amely a jövőben sikerrel járhat az adott betegben a legnagyobb eséllyel hatékony és kedvező hatású gyógyszer kiválasztásában. Támogatni kell ennek a területnek a kutatását.

6.2.3 Kombinációs kezelés (12. szövegdoboz)

A legtöbb vizsgálatban két vagy több gyógyszer kombinációja volt a legszélesebb körben használt kezelési mód a vérnyomás hatékony csökkentésére és a tervezett cél elérésére. A kombinációs kezelés alkalmazását még gyakoribbnak találták diabeteses, vese- és nagy kockázatú betegekben és általában akkor, amikor alacsonyabb célvérnyomásra törekedtek [311]. Például egy újabb nagy, magas kockázatú hipertóniásokban végzett vizsgálatban tízből kilenc beteg kettő vagy annál több vérnyomáscsökkentő gyógyszert kapott a vérnyomás 140/90

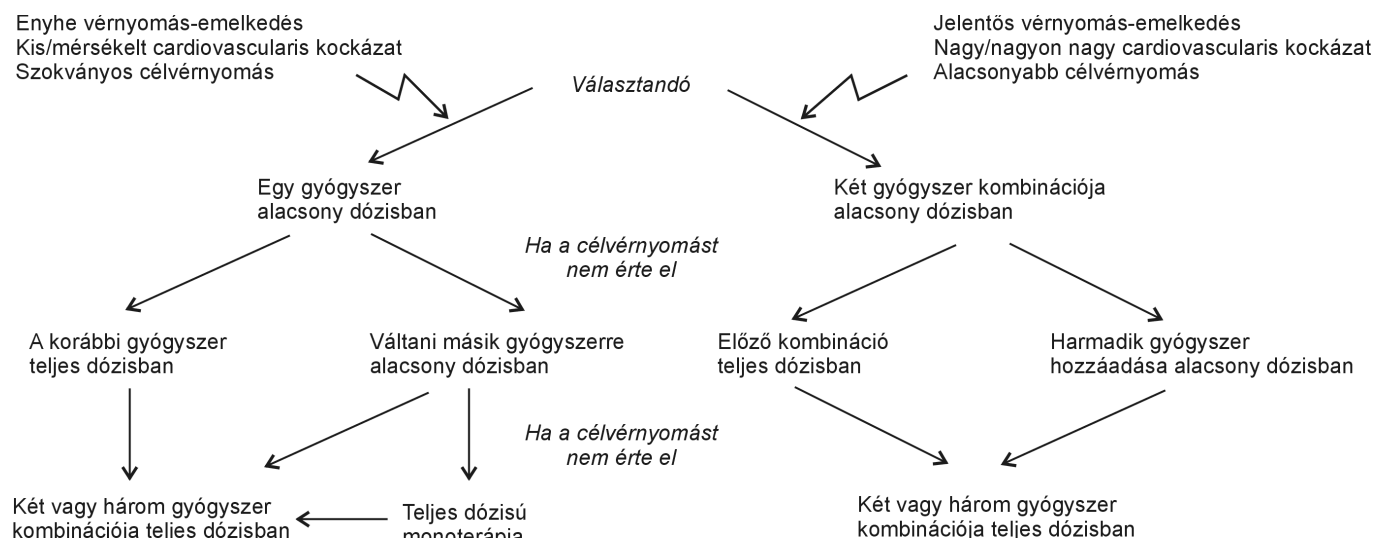
12. szövegdoboz. Állásfoglalás: monoterápia versus kombinációs terápia

- Tekintet nélkül az alkalmazott gyógyszerre, a monoterápia csak kevés hypertoniás beteg esetében teszi lehetővé a célvérnyomás elérését.
- A betegek többségében egynél több gyógyszer szükséges a célvérnyomás eléréséhez. Jelentős számú hatékony és jól tolerált kombináció áll rendelkezésre.
- A kezdeti kezelés során monoterápiát vagy két gyógyszer alacsony adagjának kombinációját alkalmazhatunk a későbbiekben a gyógyszerek számának vagy adagjának növelésével, amennyiben szükséges (3. és 4. ábra).
- A monoterápia lehet az enyhe vérnyomás-emelkedés és a kis vagy mérsékelt teljes cardiovascularis kockázat kezdeti kezelése. Két gyógyszer alacsony dózisának kombinációját kell előnyben részesíteni akkor, amikor a kiindulási vérnyomás a 2. vagy 3. fokú hypertoniát jelzi vagy a teljes cardiovascularis kockázat nagy vagy nagyon nagy (3. ábra).
- Két gyógyszer fix kombinációja egyszerűsítheti a kezelési tervet és kedvezhet a compliance-nak.
- Számos betegben a vérnyomáskontroll két gyógyszerrel nem érhető el, három vagy több gyógyszer kombinációja szükséges.
- Szövődmény nélküli hypertoniában és idős korban normálisan az antihypertensiv kezelést fokozatosan kell végezni. Nagyobb kockázatú hipertóniásokban a célvérnyomást gyorsabban kell elérni, emiatt a kezdeti kombinációs terápia és a dózis gyorsabb módosítása előnyös.

Hgmm alá csökkentésének érdekében [330].

A 2003-as ESH/ESC irányelv [3] azt az ajánlást tette, hogy a két gyógyszerrel történő kezelés ne korlátozódjon a monoterápiás kísérletet követő lépésre, hanem a két gyógyszerrel történő kezelést a monoterápia alternatívájaként, elsőként választandó terápiként is vegyük figyelembe (3. ábra). A két gyógyszerrel indított kezelés nyilvánvaló hátránya az, hogy néhány beteget potenciálisan szükségtelen hatóanyaggal kezelünk. Előnyei azonban az alábbiak:

1. kombináció használatával mindkét gyógyszert kis adagban lehet adni, így valószínűbb, hogy kevesebb mellékhatást okoz, mint a teljes dózisú monoterápia;
2. a nagyon magas vérnyomású vagy szervkárosodással rendelkező betegekben elkerülhető a hatékony monoterápia ismételt és hiábavaló keresése;
3. elérhető a fix kis dózisú kombinációk, melyek lehetővé teszik a két hatóanyag egy tablettában való alkalmazását, így a kezelés egyszerűsítése optimalizálja a compliance-t;
4. a kezelés két gyógyszerrel való kombinációs kezdése lehetővé teheti a célvérnyomás korábbi elérését a monoterápiához képest.



3. ábra. Monoterápiás versus kombinációs terápiai stratégiák

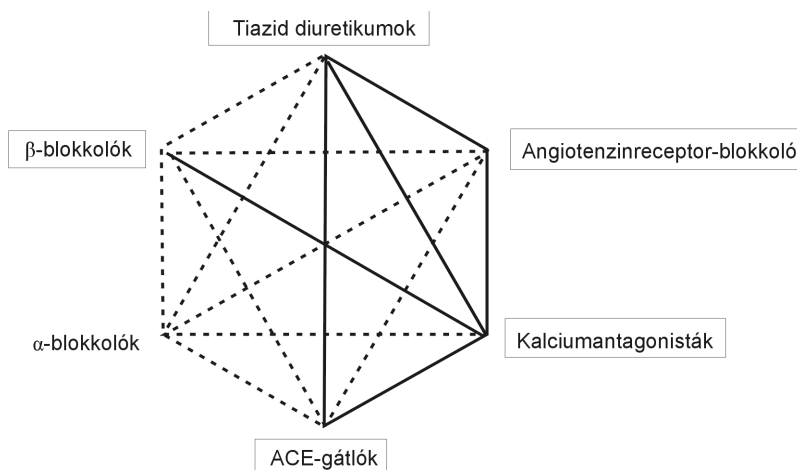
Ez igen nagy fontosságú lehet a nagy kockázatú betegekben, mivel a VALUE vizsgálatban az első hat hónapban az amlodipinnel kezelt betegekben elért nagyobb vérnyomáscsökkentés (-3,8/-2,2 Hgmm) (a valsartannal kezelt betegekhez képest) a cardiovascularis események különbségével társult a hatékonyabban kezelt csoport javára [335]. Eszerint a kombinációs kezelés első választásnak tekintendő különösen akkor, amikor nagy a cardiovascularis kockázat, úm. olyan betegekben, akiknél a vérnyomás jelentősen meghaladja a hypertonia határértékét (azaz több mint 20/10 Hgmm), vagy az enyhébb mértékű vérnyomás-emelkedéshez többszörös kockázati tényezők, szubklinikus szervkárosodás, diabetes, vese- vagy cardiovascularis betegség társul. Mindezen állapotokban szükség van jelentős vérnyomáscsökkentés elérésére (a magas kiindulási vagy az alacsony célértékek miatt), melyet monoterápiával nehéz elérni.

A különböző csoportba tartozó antihypertensív gyógyszerek kombinálhatók akkor, ha:

1. különböző és egymást kiegészítő hatásuk van,
2. bizonyíték van arra, hogy a kombináció antihypertensív hatása nagyobb, mint a kombináció bármely összetevőjének,
3. a kombinációnak kedvező lehet a tolerabilitása, amennyiben az összetevők kiegészítő hatásmechanizmusai minimalizálják egyedi mellékhatásaikat.

Az alábbi két gyógyszerből álló kombinációkat hatásosnak és jól tolerálhatónak találták, és randomizált hatékonysági vizsgálatokban kedvező hatásuk volt. A 4. ábrán folyamatos vastag vonal jelzi ezeket.

- Tiazid diuretikum és ACE-gátló.
- Tiazid diuretikum és angiotenzinreceptor-blokkoló.
- Kalciumantagonista és ACE-gátló.
- Kalciumantagonista és angiotenzinreceptor-blokkoló.
- Kalciumantagonista és tiazid diuretikum.



4. ábra. Néhány antihypertensív gyógyszer-csoport lehetséges kombinációi. Az általános hypertoniás populáció esetében előnyben részesítendő kombinációkat vastag vonalak jelzik. A keretek azokat a gyógyszer-csoportokat jelzik, melyek kontrollált intervenciós vizsgálatokban előnyösnek bizonyultak.

- β-blokkoló és kalciumantagonista (dihidropiridin).

A tiazid diuretikum és a béta-blokkoló kombinációja szintén időálló kombináció, melyet sikeresen használtak számos placebo és aktív hatóanyag kontrollos vizsgálatban, de napjainkban bizonyíték van arra, hogy ezek a gyógyszerek dysmetabolicus hatásúak, amely még kifejezettebb lehet, amikor együtt alkalmazzák ezeket (4.4.5 és 4.5.5 fejezetek). Így ezt a kombinációt, bár még mindig érvényes terápiás alternatíva, kerülni kell metabolikus szindrómás betegekben és akkor, amikor a diabetes kockázata nagy.

A tiazid és a káliummegtakarító diuretikumok (amilorid, triamteren vagy spironolacton) kombinációját évek óta széles körben használták a tiazid miatti káliumvesztés megelőzésére, a hirtelen halál incidenciájának lehetséges csökkentésére [591], a glükóz intolerancia megelőzésére és a tiazidok kiváltotta hypokalaemiával járó diabetes incidenciájának csökkentésére [592, 593]. Az ACE-gátló és az angiotenzinreceptor-blokkoló kombinációja az újabb vizsgálatok középpontjába került. Noha az ezt a kombinációt alkotó gyógyszerek ugyanazt az élettani mechanizmust (bár eltérő mértékben) befolyásolhatják, azok kombinációja diabeteses és nem diabeteses nephropathiában mégis nagyobb vérnyomás-

csökkenést okoz és kifejezettebb antiproteinuriás hatású, mint bármelyik összetevőjéé külön-külön [446, 594]. Erről a kombinációról azt is kimutatták, hogy javítja a szívelégtelenség túlélését [595]. Tisztázatlan maradt azonban, hogy ennek a kombinációnak az előnyei kiválthatók-e egyszerűen valamelyik összetevőjének monoterápiában történő emelt dóziséval [449, 596]. Az angiotenzinreceptor-blokkoló és az ACE-gátló kombinációjának előnyeiről több bizonyítékot fog szolgáltatni az ONTARGET vizsgálat [339]. Más kombinációk is lehetségesek, de ezek kevésbé gyakran használtak és terápiás hatékonyságuk bizonyítékai korlátozottabbak. Néhány ilyen kombinációt szaggatott vonal jelöl a 4. ábra.

Végül két gyógyszer egy tablettában való általában kis dózisú (de néha mind alacsony, mind magasabb dózisban alkalmazott) kombinációja napjainkban széles körben elérhető, különösen az angiotenzinreceptor-blokkoló – tiazid diuretikum, az ACE-gátló – diuretikum vagy kalciumantagonista, a béta-blokkoló – diuretikum és a tiazid – káliummegtakarító diuretikum kombinációk. Bár a kombináció összetevőinek fix dózisa korlátozza a kezelési stratégia dózisémelésének és csökkentésének flexibilitását, a fix kombináció csökkenti a beteg által szedendő tabletták számát, így vala-

melyest javítja a kezelés iránti compliance-t [584, 597]. A fix dóziszú kombinációk helyettesíthetik az alkalmi, rögtönzött kombinációkat, melyek ugyan sikeresen kontrollálták a vérnyomást, valamint alacsony dózisban a kezelés első lépéseként is megfontolandók, feltéve, ha a monoterápia helyett inkább két gyógyszer együttes kezdeti használata javasolt. Hangsúlyozni kell, hogy a két gyógyszerből álló kombinációk sem mindig képesek a vérnyomás kontrollálására, így számos betegben három vagy négy gyógyszer válhat szükségessé, különösen a vesebetegségben és más szövődményes hipertóniában szenvedő betegekben. E terápiás megközelítés hasznáról további információ származhat az ACCOMPLISH vizsgálat [598] befejeztével, amelyben a fix dóziszú ACE-gátló és kalciumantagonista vagy diuretikum hatását hasonlítják össze a cardiovascularis morbiditás és mortalitás tekintetében.

7. TERÁPIÁS MEGKÖZELÍTÉS SPECIÁLIS ÁLLAPOTOKBAN

7.1 Idős betegek (13. szövegdoz)

Az idősebb betegekben a vérnyomáscsökkentő kezelés haszna a cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkenése, mely független attól, hogy systolés-diaistolés vagy izolált systolés hipertóniáról van szó [294, 471]; ezt a tényt nagyszámú, 60-70 éves vagy annál idősebb beteget beválasztó randomizált vizsgálat igazolta. A vizsgálatok metaanalízise azt mutatta, hogy a fatális és nem fatális cardiovascularis események, mint a stroke csökkenése is kimutatható volt a kezelt 80 éves vagy annál idősebb betegekben, bár az összhalálozás nem csökkent [599]. Nagyon idős betegekben a morbiditásra, de nem a mortalitásra gyakorolt kedvező hatásokat a közelmúltban a HYVET [600] pilot vizsgálat is igazolta.

Azok a randomizált kontrollált vizsgálatok, melyek systolés/diaistolés hipertóniás, idős betegekben az antihypertensiv kezelés hasznát igazolták a placebóval vagy a kezeletlen állapot-

13. szövegdoz. Vérnyomáscsökkentő kezelés időskorban

- Systolés-diaistolés vagy izolált systolés hipertóniás, ≥ 60 éves betegekben végzett randomizált vizsgálatok kimutatták, hogy a vérnyomáscsökkentő kezeléssel a cardiovascularis morbiditás és mortalitás jelentős csökkenése érhető el.
- A gyógyszeres kezelés az általános irányelvekkel egyezően tiazid diuretikumokkal, kalciumantagonistákkal, angiotenzinreceptor-blokkolókkal, ACE-gátlókkal és β -blokkolókkal kezdhető el. Specifikusan az izolált systolés hipertónia kezelését tanulmányozó vizsgálatok igazolták a tiazid diuretikumok és a kalciumantagonisták hasznát, míg más vizsgálatok szubanalízise az angiotenzinreceptor-blokkolók hatékonyságát.
- A kezdeti dózis és a későbbi dózisztitálás fokozatosabb kell legyen, mivel a nemkívánatos hatások valószínűsége gyakoribb, különösen a nagyon idős és elgyengült betegekben.
- A célvérnyomás ugyanaz, mint a fiatalabb betegekben, azaz 140/90 Hgmm vagy az alatti érték, amennyiben tolerálható. Számos idős betegnek két vagy több gyógyszerre van szüksége a vérnyomás kontrolljához és a 140 Hgmm alatti systolés értékeket különösen nehéz lehet elérni.
- A gyógyszeres kezelést a rizikótényezőkhöz, a célszervkárosodásokhoz és az idős korban gyakran társuló cardiovascularis és nem cardiovascularis állapotokhoz kell igazítani. Mivel a posturalis hypotónia kockázata magas, a vérnyomást mindig meg kell mérni álló testhelyzetben is.
- A 80 éves vagy annál idősebb betegekben a vérnyomáscsökkentő kezelés előnye jelenleg még nem egyértelműek. Nincs azonban ok arra, hogy megszakítsuk a sikeres és jól tolerált kezelést, amikor a beteg eléri a 80 éves életkort.

tal szemben diuretikumot vagy béta-blokkolót használtak elsővonalbeli kezelésként [281, 282, 287, 288]. Egy újabb metaanalízis arra utalt, hogy időskorban a béta-blokkolók preventív hatása kevésbé kifejezett lehet a cardiovascularis események tekintetében, mint a diuretikumoké, de az ilyen betegek többségében a diuretikumot és a béta-blokkolót együtt adták [601]. Az izolált systolés hipertónia vizsgálatokban elsővonalbeli kezelésként diuretikumot [280] vagy dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkolót [284] használtak. Az utóbbi gyógyszer-csoporttal kezdték a kezelést két

kínai vizsgálatban is, az egyik systolés-diaistolés hipertóniásokban [285], a másik izolált systolés hipertóniásokban [286] történt, melyben random allokáció helyett alternálót alkalmaztak. Mindezen vizsgálatokban az aktív kezelés felülmúlta a placebo vagy a kezelés hiányának hatását. Más gyógyszer-csoportokat csak olyan vizsgálatokban használtak, melyekben „újabb” gyógyszereket hasonlítottak össze „régebbiekkel”. A STOP-2 vizsgálat [314] azt találta, hogy a cardiovascularis események incidenciája hasonló volt a kalciumantagonistára, az ACE-gátlóra vagy a konvencionális kezelésként diuretikumra vagy béta-blokkolóra randomizált idős hipertóniás betegekben. Az ALLHAT [322] vizsgálat kimutatta, hogy a diuretikum, a kalciumantagonista és az ACE-gátló ugyanolyan mértékben befolyásolta a cardiovascularis eseményeket a 65 évesnél idősebb betegek alcsoportjában. A LIFE vizsgálat [332] igazolta, hogy az 55-80 éves, bal kamrai hypertrophiás hipertóniás betegekben az angiotenzinreceptor-blokkoló losartan hatékonyabban csökkentette a cardiovascularis eseményeket, különösen a stroke-ot, mint a béta-blokkoló atenolol az izolált systolés hipertóniás betegek esetében is [602]. A SCOPE vizsgálat [307] a 70 éves vagy annál idősebb betegekben a nem fatális stroke csökkenését igazolta az angiotenzinreceptor-blokkoló candesartant is tartalmazó antihypertensiv kezelés során, szemben a candesartant nem tartalmazó kezeléssel. A SCOPE izolált systolés hipertóniás betegeinek alcsoport analízise szignifikáns, 42%-os csökkenést mutatott ki a candesartannal kezelt betegekben [603]. Ezek alapján úgy tűnik, hogy az előnyös hatásokat több vérnyomáscsökkentő gyógyszer-csoport (diuretikumok, béta-blokkolók, kalciumantagonisták, ACE-gátlók és angiotenzinreceptor-blokkolók) legalább egy képviselője esetében kimutatták. Jelenleg így nincs alapja az életkortól függő stratégiának az antihypertensiv gyógyszer kiválasztásában [344].

Az idős betegekben az antihypertensiv kezelést az általános irányelvek szerint kell bevezetni. A kezelés előtt

és alatt a vérnyomást mindig ülve és fekvé is meg kell mérni, mivel az idősök posturalis hypotensióra való nagyobb kockázatát a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek fokozhatják [604]. Az idősebb betegeknek gyakrabban vannak más kockázati tényezői, célszervkárosodásai, társuló cardiovascularis és nem cardiovascularis betegségei, mint a fiatalabbaknak. Emiatt az első gyógyszer kiválasztását gyakran indokolt pontosan az egyéni jellemzőkhöz igazítani. Ráadásul sok betegnek két vagy több gyógyszerre lesz szüksége a vérnyomás kontrollálására, mivel idősekben gyakran különösen nehéz elérni a systolés vérnyomás 140 Hgmm alá történő csökkentését [492, 605].

A kezeléssel elérendő optimális diastolés vérnyomás értéke nem tisztázott. A SHEP vizsgálat izolált systolés hypertoniás betegeknek post-hoc analízisében értékelték a diastolés vérnyomás szerepét a kezelés során [606]. Arra a következtetésre jutottak, hogy a 70 Hgmm-nél alacsonyabb elért diastolés vérnyomás, de különösen a 60 Hgmm alatti, nagy kockázatú, rosszabb kimenetellel bíró csoportot azonosít. Feltették azt, hogy ennek az oka a túlzott kezelés lehet. A Syst-Eur vizsgálatban azonban nem volt bizonyíték arra, hogy – kivéve a kiinduláskor a kórtörténetben coronariabetegséggel rendelkező betegeket – a diastolés vérnyomás 55 Hgmm-ig történő csökkentése káros lenne (ez alatt az adatok elégtelen számúak voltak) [607]. Emellett ugyanebben a vizsgálatban az alacsony diastolés nyomás magasabb nem cardiovascularis mortalitással társult a placebo csoportban is, utalva arra, hogy e betegek többlet kockázata nem a túlzott kezelés következménye. Több ezer beteg metaanalízise a 120/60 Hgmm vérnyomás alatt magasabb cardiovascularis és nem cardiovascularis mortalitást igazolt [487]. Ez fordított oksági kapcsolatra utal, azaz a kiindulási magas kockázat lehet a felelős a kezelés során bekövetkező túlzott vérnyomáscsökkenésért és nem vice versa. További vizsgálatok szükségesek annak meghatározására, hogy idős betegekben mennyire lehet a vérnyomást biztonságosan csökkenteni és

különösen arra, milyen diastolés vérnyomásszint fogadható még el az izolált systolés hypertonia kezelésekor az optimális kontrollra törekedve.

7.2 Diabetes mellitus

(14. és 15. szövegdoz)

A diabetesnek két elkülönült formája van, az „1-es típusú”, mely általában fiatalabb betegekben fordul elő és a béta-sejtek pusztulásával és abszolút inzulin deficienciával jellemezhető, valamint a „2-es típusú”, mely tipikusan közép- és idősebb életkorban fordul elő, és az inzulin a vázizom membránján keresztüli glükóztranszportot elősegítő képességének csökkenésével jellemezhető, bár inzulinszekréciós defektusok is jelen lehetnek [168]. Messze gyakoribb a 2-es típusú diabetes, mely 10–20-szor gyakoribb, mint az 1-es típusú, inzulindependens diabetes, és amelyben a hypertonia prevalenciája akár 70–80% lehet [453].

Egyértelműen megállapított, hogy a hypertonia és a diabetes mellitus bármelyik típusának együttes előfordulása lényegesen fokozza a vese- és más szervkárosodások kialakulásának kockázatát és sokkal magasabb a stroke, coronariabetegség, a pangásos szívelégtelenség, a perifériás artériás betegség és a cardiovascularis mortalitás incidenciája [454]. Mint ahogyan az a 3.6.3 fejezetben ismertetésre került, a microalbuminuria jelenléte a vesebetegség korai markere [245] és a fokozott cardiovascularis kockázat indikátora [178, 186, 248]. Az antihypertensív kezelés cardiovascularis protekcióra vonatkozó adatai 1-es típusú diabetesben korlátozottak, azonban bizonyíték van arra, hogy a konvencionális és az ACE-gátló kezelés késlelteti a nephropathia progresszióját [434, 608].

Azok a bizonyítékok, melyeket a 4.4 fejezet tárgyal nem hagynak kétséget arról, hogy 2-es típusú diabetesben a vérnyomás csökkentésének jelentős cardiovascularis protektív hatása van, függetlenül az alkalmazott gyógyszer(ek) típusától [296, 609]. A pozitív eredményt adó placebo kontrollós vizsgálatok diuretikumokat (gyakran

14. szövegdoz. Antihypertensív kezelés cukorbetegekben

- Lehetőség szerint, az intenzív nem gyógyszeres módszereket kell alkalmazni minden diabeteses betegben, különös figyelmet fordítva a testsúly és a sóbevitel csökkentésére 2-es típusú diabetesben.
- A célvérnyomás 130/80 Hgmm alatt kell legyen, a vérnyomáscsökkentő kezelést pedig már akkor el lehet kezdeni, amikor a vérnyomás még magas normális.
- A vérnyomás csökkentésére minden hatékony, jól tolerálható gyógyszer használható. Két vagy több gyógyszer kombinációja gyakran szükséges.
- A rendelkezésre álló bizonyítékok azt mutatják, hogy a vérnyomás csökkentése protektív hatást fejt ki a vesebetegség kifejlődésére és progressziójára. Némi járulékos protekció érhető el a renin-angiotenzin rendszer gátlóinak (angiotenzinreceptor-blokkolóknak vagy ACE-gátlóknak) a használatával.
- A renin-angiotenzin rendszert gátló gyógyszer a kombinációs kezelés szokványos összetevője, és azt kell előnyben részesíteni akkor is, amikor a monoterápia elégséges.
- A microalbuminuria azonnali antihypertensív kezelést igényel akkor is, amikor a kiindulási vérnyomás a magas normális tartományban van. A renin-angiotenzin rendszer gátlóinak kifejezett antiproteinuriás hatásuk van, használatukat előnyben kell részesíteni.
- A kezelési stratégiában minden cardiovascularis kockázati tényező ellen beavatkozás szükséges, beleértve a sztatín használatát.
- Mivel a posturalis hypotensio esélye nagyobb, a vérnyomást álló testhelyzetben is meg kell mérni.

béta-blokkolóval kombinálva), kalciumantagonistákat és ACE-gátlókat használtak. Ez arra enged következtetni, hogy a cardiovascularis haszon még diabetesben is döntően magából a vérnyomáscsökkentésből származik. Egy újabb metaanalízis arra utal, hogy alacsonyabb célvérnyomásértékek diabetesben még nagyobb cardiovascularis hasznot okozhatnak, mint nem diabetesesekben [296]. Azt az ajánlást, mely szerint a kezelést már akkor meg kell kezdeni, amikor a vérnyomás még a magas normális tartományban van és a vérnyomást 130/80 Hgmm alá kell csökkenteni az 5.1 és 5.2 fejezetekben felsorolt adatok támasztják

15. szövegdoz. Antihypertensiv kezelés vesebetegekben

- A vesefunkció-zavar és a veseelégtelenség a cardiovascularis események nagyon nagy kockázatával jár.
- A vesefunkció-zavar elleni védelemnek két alapvető követelménye van:
 - a) szoros vérnyomáskontroll (<130/80 Hgmm és még szorosabb proteinuria (>1 g/nap) esetében);
 - b) a proteinuriát amennyire csak lehet, a normális érték közelébe kell csökkenteni.
- A célvérnyomás eléréséhez általában több antihypertensiv gyógyszer kombinációjára (beleértve a kacs-diuretikumokat is) szükséges.
- A proteinuria csökkentésére angiotenzin-receptor-blokkoló, ACE-gátló vagy mindkettő szükséges.
- Ellentmondó adatok vannak arról, hogy a nephrosclerosis prevenciójában vagy progressziójának lassításában a renin-angiotenzin rendszer gátlásának van-e jótékony hatása a nem diabeteses, nem proteinuriás betegekben, talán az afroamerikai egyének kivételével. Ezen hatóanyagok egyikének a szükséges kombinációs kezelésbe való beválasztása azonban jól meg-alapozottnak tűnik.
- Vesekárosodott betegekben az integrált terápiás beavatkozás (antihypertensivum, sztatin és thrombocytáaggregáció-gátló kezelés) gyakran mérlegelendő, mivel ilyen körülmények között a cardiovascularis kockázat extrém nagy.

alá. Kevésbé egyértelműen bizonyított, hogy ezek az alacsonyabb vérnyomásértékek segítenek-e a diabeteses nephropathia lassításában (lásd 4.5.4 fejezetet).

Több kontrollált randomizált vizsgálat tanulmányozta, hogy lehet-e bizonyos antihypertensiv gyógyszereknek specifikus vese protektív tulajdonsága, mely erősítheti a vérnyomáscsökkentés önmagában kiváltott hatását 2-es típusú diabetesben. Mint ahogyan az a 4.5.4 fejezetben megbeszélésre került, bizonyíték van arra, hogy az angiotenzinreceptor-blokkolók és az ACE-gátlókat hatékonyabbak, mely különösen kifejezett a microalbuminuria és a proteinuria prevenciójában és csökkentésében.

Összefoglalva, 2-es típusú diabetesben ajánlható a vérnyomás – amikor csak lehetséges –130/80 Hgmm alá

törtető csökkentése. Intenzív életmódváltást kell megvalósítani, különös hangsúllyal a testsúlycsökkenést elősegítő intervenciókra (csökkent kalóriabevitel és fokozott testmozgás), mivel a túlsúly és az elhízás gyakori 2-es típusú diabetesben és a testsúlycsökkenés bizonyos vérnyomáscsökkentéssel és a glükóztolerancia javulással jár együtt [168].

Microalbuminuriában az antihypertensiv kezelés akkor is mérlegelendő, ha a vérnyomás magas normális fokozatú [319, 473–475]. Elvben minden antihypertensiv hatóanyag szóba jöhet, figyelembe véve azt, hogy diabetesben különösen nehéz lehet a hatékony vérnyomáskontroll elérése és két vagy több szer kombinációja gyakran szükséges. A béta-blokkolók és a tiazid diuretikumok nem ajánlottak első vonalbeli gyógyszerként, mivel ronthatják az inzulin rezisztenciát és az antidiabetikus gyógyszerek dózisának vagy számának emelkedéséhez vezethetnek [316, 331]. A rendelkezésre álló bizonyítékok arra utalnak, hogy microalbuminuria vagy diabeteses nephropathia esetén a kezelést a renin-angiotenzin rendszert gátló gyógyszerrel kell kezdeni vagy a kombináció részeként azt kell alkalmazni. Mivel egy újabb bizonyíték szerint 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben az ACE-gátló megelőzi a microalbuminuria kialakulását [432], az ACE-gátlók is ajánlhatók a nephropathia primer prevenciójára. A CARDS vizsgálat eredményei alapján a lipidszintet csökkentő gyógyszerek szintén megfontolandók, mivel a diabeteses betegek számára előnyös a szoros lipid szint kontroll [610].

7.3 Cerebrovascularis betegség (16. szövegdoz)

7.3.1 A stroke és a tranziens ischaemiás attack

A 2003-as ESH-ESC irányelv már bemutatta, hogy a korábbi stroke-ot vagy tranziens ischaemiás attackot elszenvedett betegek számára előnyös a vérnyomáscsökkentő kezelés. Két ket-tős vak placebokontroll vizsgálat (a PATS, melyben a diuretikum inda-

pamidot [289] és a PROGRESS, melyben az ACE-gátló perindopril gyakran indapamidddal együtt adták [283]) a rekurrens stroke kb. 30%-os csökkenését mutatta ki az aktívan kezelt betegekben. E két vizsgálat mind a hypertoniás, mind a kiinduláskor normotoniás betegek esetében előnyöket mutatott ki. Az ACE-gátlók placebóval szembeni előnyös hatásra utaló trendet észleltek a HOPE vizsgálatba beválasztott, korábban stroke-ot elszenvedett betegek alcsoportjában is [611]. Így a vérnyomáscsökkentés hatékony szekunder preventív stratégiát jelent cerebrovascularis betegekben még akkor is, ha a kiindulási vérnyomásérték 140/90 Hgmm alatti, mint ahogyan azt az 5.1. fejezet tárgyalja.

A 2003-as irányelvek közzlése óta további bizonyítékok halmozódtak fel az antihypertensiv kezelés szerepével kapcsolatban cerebrovascularis betegekben. A PROGRESS utólagos elemzése szerint az előny mind az ischaemiás, mind a vérzéses stroke esetében érvényesül [283], mértéke pedig arányos a vérnyomáscsökkentés nagyságával [480]. Ebben a vizsgálatban a perindopril és indapamid kombinációs kezelés a systolés vérnyomást 12,3 Hgmm-rel, a stroke incidenciát 43%-kal (36%-kal az ischaemiás és 76%-kal a vérzéses stroke) csökkentette, míg a perindopril egyedül csak kismértékű systolés vérnyomáscsökkenést okozott és nem szignifikáns mértékben (5%) volt protektív hatású a stroke-kal szemben. Nem pontosan ismert, hogy a maximális előny eléréséhez milyen értékre kell csökkenteni a vérnyomást stroke-ot és a tranziens ischaemiás attackot elszenvedett betegek esetében, bár a PROGRESS ezen utólagos analízise [480] 130 Hgmm alatti systolés célértékre utal.

Az angiotenzinreceptor-blokkolókkal kapcsolatos adatok is megszorodtak. A SCOPE vizsgálat alcsoport-elemzése azt mutatta, hogy a korábban stroke-ot elszenvedett betegekben a placebo + kontroll kezelést kapó betegekhez képest a candesartannal kezelt betegek között szignifikánsan csökkent a stroke-ok és a főbb cardiovascularis események száma [612]. Ahogyan azt a 4.4.4 fejezet

16. szövegdoz. Antihypertensiv kezelés cerebrovascularis betegekben

- A korábban stroke-ot vagy tranzienis ischaemiás attakot elszenvedett betegekben az antihypertensiv kezelés jelentősen csökkenti a rekurrens stroke incidenciáját és a társuló cardialis események nagy kockázatát.
- Az antihypertensiv kezelés hasznos mind hypertoniásokban, mind azokban, akiknek vérnyomása a magas normális tartományba esik. A célvérnyomás 130/80 Hgmm-nél alacsonyabb legyen.
- Mivel a vizsgálatok arra utalnak, hogy az előnyös hatás magából a vérnyomáscsökkentésből származik, minden elérhető gyógyszer és racionális kombináció használható. Vizsgálati adatok főképp ACE-gátlók és angiotenzinreceptor-blokkolók (diureticummal kombinációban vagy a konvencionális kezelés mellé adva) esetekben hozzáférhetők, de több bizonyítékra van szükség, mielőtt specifikus protektív tulajdonságai cerebrovascularis betegségekben megállapíthatók.
- Jelenleg nincs arra bizonyíték, hogy a vérnyomáscsökkentő kezelés akut stroke-ban jótékony hatású, de több vizsgálat is folyamatban van. Amíg több bizonyíték gyűlik össze, addig az antihypertensiv kezelést akkor kell kezdeni, amikor a post-stroke klinikai állapot már stabil, általában több nappal az eseményt követően. Ezen a területen további vizsgálatok szükségesek, mivel a 65 évesek vagy annál idősebbek között kognitív funkciózavar 15%-ban, demencia 5%-ban fordul elő.
- Obszervációs vizsgálatok szerint a kognitív hanyatlás és a demencia incidenciája pozitív kapcsolatban áll a vérnyomásértékekkel. Valamennyi bizonyíték van arra, hogy mindkettő késleltethető az antihypertensiv kezelés által.

összefoglalja, a MOSES vizsgálat [333] korábbi cerebrovascularis inzultust elszenvedett hypertoniás betegek cardiovascularis eseményeinek incidenciáját 31%-kal kevesebbnek találta az angiotenzinreceptor-blokkoló eprosartan esetében, mint a kalciumantagonista nitrendipinnél, de a rekurrens stroke csökkenése (12%) nem volt statisztikailag szignifikáns.

Összességében, amennyiben a vérnyomáscsökkentés szerepe teljesen megalapozottnak tűnik majd, akkor indokolt tovább vizsgálni a különböző antihypertensivumok hatékonyságát a rekurrens stroke prevenciójában.

Kevesebb információ érhető el a vérnyomáscsökkentés kívánatos mértékéről és legjobb módszereiről akut stroke-ban. Anekdotikus megfigyelések és patofiziológiai adatok arra utalnak, hogy mivel akut stroke-ban az agyi autoreguláció károsodott (különösen az infarcerálódott vagy bevérzett területen és annak környezetében), a gyors vérnyomáscsökkenés a penumbra csökkent perfúziójához és a károsodás kiterjedéséhez vezethet [613]. Egy újabb vizsgálatban azonban 339 hypertoniás betegben a stroke-ot követő első napon elkezdett candesartan-kezelés szignifikánsan és jelentős mértékben csökkentette a 12 hónapos kumulatív mortalitást és a cardiovascularis események számát [614].

Mivel mindkét csoportot candesartannal kezelték (kivéve az első néhány napot, amikor csak az egyik csoport kapta az angiotenzinreceptor-blokkolót), ezt az eltérést a vérnyomástól független protektív hatás vagy a gyorsabb vérnyomáskontroll miatti protektív hatás is kifejthette. Akut stroke-ban a vérnyomás kezeléséről több randomizált vizsgálat szükséges, hogy ezt a kérdést tisztázza; néhány ilyen folyamatban van [615, 616]. Ez idő szerint a vérnyomást a stroke-ot követő első néhány órában csak óvatosan ajánlott csökkenteni, arra való tekintettel is, hogy az ilyen körülmények között gyakran előforduló emelkedett vérnyomásértékek a következő néhány nap során spontán csökkennek [614]. Másrészt a jelentősen emelkedett vérnyomás életveszélyes lehet ezekben a súlyosan veszélyeztetett betegekben és azonnali vérnyomáscsökkentés szükséges tüdőoedema, aortadissectio valamint friss myocardialis infarctus esetén. A vérnyomást minden körülmények között lassan és gondosan ellenőrzött körülmények között kell csökkenteni.

7.3.2 A kognitív funkciók és a demencia

Több obszervációs vizsgálat kimutatta, hogy a magas vérnyomás kognitív károsodással jár együtt és hogy a hypertoniás betegekben, vagy az olyan

egyénekben, akiknek a kórtörténetében hypertonia szerepel, a demencia több formája is gyakoribb, mint a normális vérnyomású egyének között [270–272]. Ismert, hogy a magas vérnyomás kísérbetegséghez vezet, mely a lacunaris infarctusok és a fehérállományi károsodás kialakulásáért felelős; ezek mindegyike gyakoribb hypertoniás betegekben és kognitív hanyatlással jár együtt [270, 617–620].

Miközben egybehangzó bizonyíték van arra, hogy a vérnyomás csökkentése a stroke kockázatának csökkenésével jár, a cerebrovascularis betegségek finomabb formáira, a fehérállomány-károsodás, a kognitív károsodás és a demencia progressziójára kifejtett hatása kevésbé ismert. A 4.5.3 fejezet tárgyalja azoknak a – többnyire placebo-kontrollos – vizsgálatoknak az eredményeit, melyek az antihypertensiv terápia különböző kognitív funkciókra kifejtett hatását vizsgálták, egy nemrégiben megjelent metaanalízis segítségével [406]. Összességében a vérnyomáscsökkentés kismértékben javította a kognitív teljesítményt és a memóriát, de nem volt előnyös a tanulási képességre. Pillanatnyilag hypertoniásokban a kognitív károsodás a vérnyomáscsökkentés indikációjának tartható, de ezen a területen további vizsgálatok szükségesek, mivel a bizonyítékok előzetesek és a kognitív működés-zavar a 65 évesek és annál idősebbek között körülbelül 15%-ban fordul elő, míg a demencia prevalenciája 5%, mely a 85 éves vagy afeletti életkorban 25%-ra emelkedik [621].

7.4 A coronariabetegség és a szívelégtelenség (17. szövegdoz)

A coronariabetegyek vérnyomásértékei gyakran magasabbak vagy korábban magas vérnyomásuk volt [622], valamint myocardialis infarctust követően az újabb fatális vagy nem fatális coronariaesemény kockázata nagyobb, ha a vérnyomás magasabb [623, 624]. Közvetlenül vagy kevéssel a myocardialis infarctus után több béta-blokkolót, ACE-gátlót és angiotenzinreceptor-blokkolót tanulmányoz-

17. szövegdoz. Az antihypertensív kezelés coronariabetegségben és szívelégtelenségben

- Myocardialis infarctuson átesett betegekben a korai β -blokkoló, ACE-gátló vagy angiotenzinreceptor-blokkoló kezelés csökkenti a rekurrens myocardialis infarctus és a halálozás incidenciáját. Ez az előnyös hatás a gyógyszerek specifikus protektív tulajdonságainak következtében alakulhat ki, de valószínűleg a kismértékű vérnyomáscsökkentő hatással is kapcsolatban áll.
- Az antihypertensív kezelés krónikus coronariabetegségben szenvedő hypertóniásokban is előnyös. Az előnyös hatást különböző gyógyszerekkel és gyógyszer-kombinációkkal (a kalciumantagonistákat is beleértve) elérhető, és úgy tűnik a vérnyomáscsökkenés mértékével arányos. Jótékony hatást igazoltak akkor is, amikor a kiindulási vérnyomás 140/90 Hgmm alatti és az elért vérnyomás 130/80 Hgmm körüli vagy az alatti volt.
- A korábbi hypertonia gyakori, míg az emelkedett vérnyomásértékek ritkák pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegekben. Ezekben a betegekben tiazid- vagy kacs diuretikumokat, valamint β -blokkolókat, ACE-gátlókat, angiotenzinreceptor-blokkolókat és antialdoszteron gyógyszereket lehet a diuretikumok mellé adni. A kalciumantagonistákat kerülni kell, ha csak a vérnyomáskontroll vagy anginás tünetek miatt nem szükségesek.
- A diastolés szívelégtelenség gyakori a korábban hypertóniás betegekben, amelynek prognózisa kedvezőtlen. Jelenleg nincs bizonyíték arra, hogy valamelyik antihypertensív gyógyszer előnyösebb lenne.

tak placebóval vagy aktív hatóanyaggal összehasonlítva randomizált, kontrollált vizsgálatokban, általában a cardiovascularis morbiditás vagy mortalitás szignifikáns csökkenését igazolva [340, 341, 482, 483, 625]. Sok esetben a vizsgálat tervezése során inkább a hatóanyag közvetlen szervkárosodás ellen védő tulajdonságaira koncentráltak, mint a vérnyomáscsökkentő hatásra, olyannyira, hogy néhány ilyen vizsgálatban a vérnyomásváltozás adatait nem is közlik.

Amikor a vérnyomásváltozás értékeit közölték, az aktív kezelést kapó betegek vérnyomását majdnem minden esetben alacsonyabbnak találták, így a közvetlen és a vérnyomáscsökkenés által kiváltott hatásokat nem könnyű szétválasztani. A mechanizmustól függetlenül myocardialis infarctust nem-

régiben elszenvedett betegekben (különösen ha az systolés diszfunkcióval is szövődött) egyértelműen bizonyított a béta-blokkoló, az ACE-gátló vagy az angiotenzinreceptor-blokkoló kezelés haszna [482, 483, 625].

Ami a krónikus coronariabetegségben szenvedőket illeti, négy újabb placebo-kontrollos vizsgálat eredményeit a 4.2 fejezet foglalja össze, melyben három vizsgálat [302–305] szerint a vérnyomáscsökkentéssel együtt a cardiovascularis kimenetel is javul, míg a negyedik vizsgálat [306] ezt nem igazolta. A vérnyomáscsökkentés fontos szerepét coronaria betegekben az INVEST vizsgálat post-hoc analízise is támogatja, mely szerint ismert coronariabetegséggel bíró hypertóniásokban a kezelés típusától függetlenül a cardiovascularis betegségek incidenciája az elért vérnyomásérték függvényében meredeken csökkent és jelentősen alacsonyabb volt a megfelelő vérnyomáskontrollt elért betegekben a nem megfelelően beállítottakhoz képest [478].

A különböző antihypertensív kezelési módszereket összehasonlító vizsgálatok közül az INVEST vizsgálat számolt be arról, hogy hypertóniás coronariabetegekben a coronaria- és cardiovascularis események incidenciája hasonló a verapamillal (plusz alkalmanként trandolaprilal) és az atenolollal (plusz alkalmanként hydrochlorothiaziddal) kezelt csoportokban [330]. Ezt az eredményt egészítik ki az ALLHAT vizsgálat hypertóniás coronaria betegeiből álló nagy alcsoportjának adatai, melyek szerint a coronaria és cardiovascularis események incidenciája hasonló a chlorthalidon-, a lisinopril- vagy az amlodipin-kezelés során [322].

Ezek alapján úgy tűnik, hogy a vérnyomáscsökkentés hasznos a coronaria betegek számára, valamint nem túlzottan lényeges, hogy milyen gyógyszerrel csökkentjük a vérnyomást; különösen azt a felvetést sikerült megcáfolni, hogy a kalciumantagonisták veszélyesek lennének coronariabetegek számára. Coronaria betegekben a vérnyomást nyilvánvalóan óvatosan, fokozatosan kell csökkenteni, kerülve a tachycardiát.

A manifeszt szívelégtelenségben szenvedő betegekben a vérnyomás-emelkedés ritka a pumpafunkció elégtelensége és a csökkent perctérfogat miatt. Számos randomizált vizsgálat kimutatta, hogy az antihypertensív gyógyszerek használatával a túlélés javul vagy kevesebb kórházi kezelés szükséges. A kezelés során tiazid- vagy kacsdiuretikumokat, béta-blokkolókat, valamint antialdoszteron gyógyszereket, ACE-gátlókat és angiotenzinreceptor-blokkolókat lehet használni a diuretikumok mellett adva (lásd a 4. fejezetet). Szívelégtelenségben szenvedő betegekben, ha a hypertonia e gyógyszerek használata ellenére is fennáll, dihydropiridin kalciumantagonisták adhatók, különösen akkor, ha angina is társul. Egyre több a bizonyíték azonban arra, hogy krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek jelentős részében, különösen a hypertóniás és idős betegekben, systolés diszfunkció helyett a bal kamra „diastolés” diszfunkciója jelentkezik (lásd a 3.6.1 fejezetet). Egy újabb vizsgálat szerint az angiotenzinreceptor-blokkoló kezelés szerény mértékű haszonnal járt a megtartott systolés funkciójú szívelégtelenségben szenvedő betegekben [626], de a bizonyítékok még korlátozottak és a szívelégtelenségnek ebben a gyakori formájában az antihypertensív gyógyszerek használatának előnyeit folyamatban lévő vizsgálatoknak kell megerősíteniük.

7.5 Pitvarfibrilláció

A hypertonia populációs szinten a pitvarfibrilláció legfontosabb kockázati tényezője [627]. A pitvarfibrilláció a cardiovascularis morbiditás és mortalitás kockázatát 2-5-szörösére növeli, az emboliás stroke kockázatának jelentős emelésével [628]. A megnőtt bal kamra-tömeg és a bal pitvar tágulata az újonnan kialakuló pitvarfibrilláció független meghatározói [215]. Úgy tűnik, az ilyen eltérésekkel rendelkező hypertóniás betegek intenzív antihypertensív kezelést igényelnek. Antikoaguláns kezelés során a vérnyomás szoros kontrollja szükséges, mivel a stroke és a vérzéses szövődmények gyakoribbak a 140 Hgmm vagy afelet-

ti systolés vérnyomásértékek esetén [629]. Két újabb vizsgálat post-hoc elemzésének eredményei azt igazolták, hogy az angiotenzin antagonisták használatakor az újonnan kialakuló pitvarfibrilláció incidenciája kisebb [376–378] (lásd a 4.5.1 fejezetet); eszerint előnyben lehet részesíteni ezeket a gyógyszereket, bár a folyamatban lévő vizsgálatok megerősítése kívánatos.

A korábban pitvarfibrillációban szenvedett betegek esetében két vizsgálat kisebb ismétlődési gyakoriságot igazolt, amennyiben angiotenzinreceptor-blokkolót adtak az amiodaron kezeléshez [383, 384] (lásd 4.5.1 fejezet). Mindkét fentebb említett vizsgálat viszonylag kisméretű volt, így a folyamatban lévő nagy vizsgálatokban történő megerősítés kívánatos, mielőtt ezt a hatóanyagot határozottan ajánlani lehet a pitvarfibrilláció szekunder prevenciójára. Jelenleg azonban az angiotenzinreceptor-blokkolók előnyben részesíthetők az olyan, korábban pitvarfibrilláló betegekben, akiknek antihypertensív kezelése szükséges. A pitvarfibrilláció primer és szekunder prevenciójával kapcsolatos elérhető adatok metaanalízise szerint paroxysmalis pitvarfibrillációban és pangásos szívelégtelenségben az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók hasonló mértékben csökkentették ezen epizódok incidenciáját [630]. Ez arra utal, hogy a renin-angiotenzin rendszer bármelyik anyaggal való blokkolása előnyös. Tartós pitvarfibrillációban a béta-blokkolók és a nem dihidropiridin kalciumantagonisták (a verapamil és a diltiazem) a kamra frekvencia kontrolljának fontos gyógyszerei maradnak.

7.6 Nem diabeteses vesebetegség (15. szövegdoz)

Mielőtt a vérnyomáscsökkentő kezelés elérhető lett volna, primer hypertóniásokban a vesekárosodás gyakori volt. 1955-ben *Perera* [631] közölte, hogy proteinuria 42%-ban, krónikus veseelégtelenség pedig 18%-ban volt kimutatható azon 500 beteg között, akiket halálukig követett. Ebben a tanulmányban a várható élettartam a

vesekárosodás kialakulást követően nem volt több 5–7 évnél. Miután az antihypertensív gyógyszerek elérhetővé váltak, a hypertonia veseszövődményei viszonylag ritkák, de a glomerularis filtrációs rátát vagy a kreatininclearance-t becsülő képletek bevezetésével ismertté vált, hogy a hypertóniás betegek nem jelentéktelen részének vesefunkciója károsodott, mely egyidejűleg a cardiovascularis betegség fontos kockázati tényezője [252].

Mint ahogyan azt a 4.5.4 fejezet összefoglalja, elegendő bizonyíték van arra, hogy ezekben a betegekben ajánlható legyen a vérnyomás legalább 120/80 Hgmm-re csökkentése, különösen proteinuria esetén. A renin-angiotenzin rendszer gátlásáról több vizsgálat is igazolta, hogy előnyösebb a végstádiumú vesebetegség és a szérumkreatinin emelkedésének kezelésében, valamint a proteinuria és a microalbuminuria csökkentésében [318, 430, 442]. Kétségtől ezt más vizsgálatok, úm. az ALLHAT [438] nem igazolták, de mivel a nagyon alacsony célvérnyomás eléréséhez általában kombinációs kezelés szükséges, ésszerűnek tűnik ajánlani, hogy bármelyik kombinációnak vagy ACE-gátlót vagy angiotenzinreceptor-blokkolót tartalmaznia kell, illetve abban a néhány esetben, melyben csak egy hatóanyag szükséges, az a renin-angiotenzin rendszer gátlója legyen. Ha a célvérnyomást sikerül elérni, de a proteinuria napi 1,0 g-nál nagyobb marad (vagy >1 g/g kreatinin), a kezelést tovább kell fokozni [632]. Ebben a tekintetben ígéretes adatok vannak az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók kombinációjával [446, 450] vagy a nagy dózisu angiotenzinreceptor-blokkoló [451, 452] alkalmazásával, feltéve, hogy fokozott figyelmet fordítunk a szérumkreatinin és kálium lehetséges emelkedésére. Ez azonban az a terület, ahol további vizsgálatok szükségesek, mielőtt pontos ajánlásokat lehetne adni.

7.7 Hypertonia nőkben (18. szövegdoz)

A nők systolés vérnyomása 30–44 éves kor között általában a férfiakénál

alacsonyabb [633]. A systolés vérnyomás azonban nőkben meredekebben emelkedik az életkorral, mint férfiakban [634], ami azt jelenti, hogy 60 éves vagy a feletti életkorban a nők vérnyomása magasabb és a hypertonia prevalenciája nagyobb. A vérnyomás és a cardiovascularis betegségek közötti folyamatos kapcsolat hasonló mind nőkben, mind férfiakban, a coronariabetegség idősebb életkor előtt előforduló alacsonyabb incidenciáját kivéve [635]. Az individuális betegek metaanalízise a vérnyomáscsökkentő kezelés jótékony hatását a két nemből egyenlőnek találta [295]. Még nem történt olyan nemek szerinti metaanalízis, mely a különböző aktív kezeléseket összehasonlító vizsgálatokat dolgozta volna fel, de a vizsgálatok többsége mindkét nemből a különböző kezeléseket okozta hasonló kockázatcsökkenést igazolt, az ANBP 2 [327] és a VALUE [636] vizsgálatok kivételével; előbbi azt mutatta, hogy az enalapril-kezelés hydrochlorothiaziddal szembeni előnye a férfiakra korlátozódik, míg az utóbbi szerint férfiakban (de nőkben nem) az amlodipin a valsartannál előnyösebb a vérnyomás és a cardialis események csökkentésében.

Az antihypertensív kezeléssel kapcsolatban nőkben a legfontosabb ajánlás a potenciálisan teratogén mellékhatással rendelkező gyógyszerek mellőzése a fogamzóképes korban. Termékeny nőkben a jelenlegi antihypertensív anyagok közül az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók kerülendők vagy terhesség esetén azonnal elhagyandók.

7.7.1 Orális kontraceptívumok

Az orális kontraceptívumok a nők többségében enyhe vérnyomás-emelkedést, körülbelül 5%-ban pedig hypertóniát okoznak [637, 638]. A cardiovascularis szövődmények kockázatát elsődlegesen a 35 év feletti, valamint a dohányzó nők viselik [638]. Az orális kontraceptívumok által kiváltott hypertonia általában enyhe és a vérnyomás a szer elhagyását követően hat hónapon belül visszatér a normálishoz. Ellentmondó adatok ismertek az

18. szövegdoboz. Hypertonia nőkben

1. A női hipertonia kezelése

Az antihypertensív gyógyszerekre adott válasz és a vérnyomáscsökkentés előnyös hatása férfiakban és nőkben egyformának tűnik. Az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók azonban terhesség során kifejtett potenciális teratogén hatásuk miatt terhességben és terhességet tervező nőkben kerülendők.

2. Orális fogamzásgátlók

Még az alacsony dózísú ösztrogént tartalmazó orális kontraceptívumok is a hipertonia, a stroke és a myocardialis infarctus magasabb kockázatával járnak. A csak gesztagént tartalmazó tabletták javasoltak fogamzásgátlóként a magas vérnyomású nőknek, de a cardiovascularis kimenetelre gyakorolt hatás vizsgálata még elégséges.

3. Hormonpótló kezelés

Bizonyított, hogy ennek a kezelésnek egyedüli előnye a csonttörések és a vastagbél carcinoma incidenciájának csökkenése, melyhez azonban a coronaria-események, a stroke, a thromboembolisatio, a mellrák, az epehólyagbetegség és a demencia fokozott kockázata társul. Ez a kezelés menopauza utáni nőkben kardioprotekcióra nem ajánlott.

4. Hypertonia terhességben

- A terhességben előforduló hipertoniás betegségek, különösen a praeclampsia, kedvezőtlenül befolyásolhatják a neonatális és anyai kimenetelt.
- Nem gyógyszeres kezelés (beleértve a szoros megfigyelést és a fizikai aktivitás korlátozását) lehet megfontolandó olyan terhes nők esetében, akik systolés vérnyomása 140–149 Hgmm, diastolés vérnyomása pedig 90–95 Hgmm közötti. Gesztációs hipertonia (proteinúriával vagy a nélkül) esetében gyógyszeres kezelés indikált 140/90 Hgmm vagy annál magasabb vérnyomás esetén. Amennyiben a systolés vérnyomásérték 170 Hgmm vagy annál magasabb, vagy a diastolés vérnyomás 110 Hgmm vagy annál magasabb, a sürgős kórházi kezelés megfontolandó.
- Nem súlyos hipertóniában per os methylodopa, labetalol, kalciumantagonista és (ritkábban) β -blokkoló a választandó gyógyszer.
- Tüdőoedemával járó praeclampsia esetén nitroglicerín a választandó gyógyszer. A diuretikus terápia a csökkent plazmatérfogat miatt nem megfelelő.
- Sürgősség esetén intravénás labetalol, per os methylodopa és per os nifedipin javasolt. Az intravénás hydralazin jelenleg már nem választandó gyógyszer, mivel perinatális kedvezőtlen ha-

tásai túlsúlyban vannak. Az intravénás nitroprusside-nátrium infúzió hipertóniás krízisben hasznos, de hosszantartó alkalmazását kerülni kell.

- Kalciumpótlás, halolaj és alacsony dózísú aspirin használható profilaktikusan az olyan nők esetében, akiknek megelőzően korai praeclampsiaja volt.

orális kontraceptívumok szerepéről az akcelerált hipertonia kiváltásában [639], míg néhány vizsgálat az orális kontraceptívumokat biopsziával igazolt vesekárosodással hozta kapcsolatba, primer vesebetegség hiánya esetén [640]. Általában az ösztrogéneket tartják a vérnyomásemelő hatás legfontosabb tényezőjének, de ennek mechanizmusa még nem tisztázott [640]. Bár az ösztrogénekről ismert, hogy javítják az endothelfunkciót [641], használatuk az angiotenzinogén hepaticus szintézisét is fokozhatja [642]. Ráadásul a menstruációs ciklus során az artériás disztenziabilitás az ösztrogénkoncentráció változásától függően fluktuál [643], valamint az orális kontraceptívumokkal kapcsolatban emelkedett albuminuriát is észleltek [644].

A 30 μ g ösztrogént és az 1 mg vagy annál kevesebb gesztagént tartalmazó készítményeket viszonylagosan biztonságosnak tartják. Egy angol nők rétegzett random mintáján végzett keresztmetszeti felmérés azonban kimutatta, hogy annak ellenére, hogy 1994 óta az Angliában használt kombinált orális kontraceptívumok többsége alacsony dózísú ösztrogént tartalmaz, az orális kontraceptívumokat szedők vérnyomás enyhén, de szignifikánsan magasabb volt (2,3/1,6 Hgmm) [637]. Egy amerikai nővéreket vizsgáló nagy prospektív kohorsz vizsgálatban a hipertonia illetett relatív kockázatának megkétszereződését igazolták a vizsgálat során is alacsony dózísú orális kontraceptívumot használók között [638].

Az 1960-as évek végén végzett több eset-kontrollos vizsgálat alátámasztotta az orális kontraceptívumok használatát és a stroke közötti kapcsolatot [645–647]. Annak ellenére, hogy az újabb adatok [648] megkérdőjelezték,

hogy ez a kapcsolat klinikailag fontos-e alacsony dózísú orális kontraceptívumok használatakor. A kombinált orális kontraceptívumok használatáról szóló újabb szisztematikus összefoglaló szerint hipertóniás nőkben a stroke és a myocardialis infarctus kockázata nagyobb a kontraceptívumok használói között, mint az azt nem használókban [649]. A thromboticus stroke gyakoriságát szintén nagyobb-nak találták az orális kontraceptívumok használatakor, míg a vénás thromboemboliás betegségek relatív kockázata 2-6-szor nagyobb volt [650].

A csak gesztagént tartalmazó tablettá azonban választható fogamzásgátlási lehetőség a magas vérnyomású nőknek függetlenül attól, hogy azt kombinált orális kontraceptívum vagy más ok váltotta ki. Eddig nem igazoltak szignifikáns összefüggést a hipertonia és a csak gesztagént tartalmazó tabletták használata között a 2-4 éves követés során [651], de ezt a kérdést randomizált vizsgálatban nem tanulmányozták, mivel a családtervezés döntően személyes választás tárgya, mely az intervenció és kontroll karra történő random allokációt nehezíti és etikailag kérdésessé teszi.

7.7.2 Hormonpótló kezelés

A nőkben a systolés vérnyomás emelkedése a menopauzát követően meredekebb a nyugati társadalmakban, de vitatott, hogy ennek oka az életkor, vagy maga a menopauza, mivel az ezt tanulmányozó vizsgálatok ellentmondó eredményeket adtak, vagyis a menopauzával mind magasabb vérnyomásértékek társulását [652–655] mind szignifikáns vérnyomáskülönbség hiányát egyaránt észlelték [656–658]. A legújabb, 18 326 nőben végzett keresztmetszeti vizsgálat [652] azt mutatta, hogy a menopauza némi vérnyomásemelő hatással jár, de ez kicsi (körülbelül 3/3 Hgmm) és az életkorral járó presszor hatás nagymértékben elfedi azt.

Nem kérdéses azonban, hogy a menopauza utáni nők cardiovascularis kockázata magasabb és hogy a menopauza kedvezőtlen hatású szá-

mos cardiovascularis kockázati tényezőre. Ez keltette fel az érdeklődést a hormonpótló kezelés cardiovascularis hatásának vizsgálatára. Számos obszervációs vizsgálat mutatta ki, hogy a hormonpótló kezelést kapó nők cardiovascularis kockázati profilja kedvezőbb [659], a coronariabetegség [660] és a stroke [661, 662] prevalenciája alacsonyabb, mint a hormonpótló kezelést nem kapóké. Ráadásul posztmenopauzális, hormonpótló kezelést kapó nőkben a systolés vérnyomás életkorral járó emelkedése kisebb mértékű volt a kontrolokélhoz képest [663]. Az újabb nagy intervenciós vizsgálatok azonban a cardiovascularis haszon helyett a rák és a cardiovascularis kockázat növekedését igazolták hormonpótló kezelés során [664, 665]. Egy újabb *Cochrane* szisztémás összefoglalás azt mutatja, hogy ez a terápia mindössze a csonttörések és a vastagbél-carcinoma incidenciájának a csökkenése tekintetében jelent szignifikáns előnyt, melyhez azonban a coronariaesemények, a stroke, a thromboembolisatio, a mellrák, az epehólyag betegség és 65 év feletti nőkben a demencia fokozott kockázata társul [666]. Így jelenleg a hormonpótlás kardioprotektív kezelés céljára posztmenopauzális nőkben nem javasolt [667].

7.7.3 Hypertonia terhességben

A hypertoniás betegségek terhességben a maternalis, fetalis és neonatális morbiditás és mortalitás jelentős okai maradtak világszerte. Normálisan a vérnyomás a második trimeszterben csökken, a terhesség előtti értékhez viszonyítva mintegy 15 Hgmm-rel alacsonyabb értéket elérve. A harmadik trimeszterben a vérnyomás eléri vagy meg is haladhatja a terhesség előtti szintet. A fenti fluktuáció normotoniás, korábban hypertoniás és a terhességi hypertoniás nőkben is előfordul.

A terhességben előforduló hypertonia meghatározása nem egységes [2, 668]. Miközben a múltban a definíció alapja a vérnyomás második trimeszterben mért, az első trimeszterhez vagy a terhesség előtti értékekhez ké-

pest mért emelkedése volt, napjainkban az abszolút vérnyomásértékek (a systolés vérnyomás 140 Hgmm vagy annál magasabb, vagy a diastolés vérnyomás 90 Hgmm vagy annál magasabb) használata részesítendő előnyben [669]. A terhességi hypertonia diagnózisának legalább két, különböző alkalommal mért magasabb vérnyomásértéken kell alapulnia. Kimutatták azonban, hogy a 24 órás vérnyomásértékek alkalmasabbak a proteinuria, a koraszülés, az újszülött születési súlyának és a terhesség általános kimenetelének előrejelzésére [670–672]. Így mind diagnosztikai, mind terápiás célokra hasznos lehet az ambuláns vérnyomás-monitorozás, különösen magas kockázatú hypertoniás terhesekben vagy diabetesesekben és vesekárosodottakban. Napjainkig a diastolés vérnyomást a Korotkov IV. fázis (a hang elhalkulása) használatával javasolták megadni, melyről azt tartották, hogy pontosabban tükrözi az intraartériás vérnyomást, mint az V. fázis (a hang megszűnése), melyről gyakran azt hitték, hogy túl alacsony értékeket mutat [673]. A IV. fázist azonban nehezebb kimutatni és reprodukálhatósága is korlátozott [674]. Jelenleg a Korotkov V. fázis használata javasolt a diastolés vérnyomás mérésére terheségben [675, 676], a IV. fázis használata csak akkor javasolt, ha a Korotkov-hangok egészen addig hallhatók, míg a mandzsetta nyomása a 0 Hgmm-hez közelít.

A terhességi hypertonia az alábbiakat foglalja magába:

- *Már meglévő hypertonia*, mely a terhesség 1–5%-ával társul és 140/90 Hgmm vagy annál magasabb vérnyomást jelent, mely vagy már a terhesség előtt is fennállt, vagy a 20 gestációs hét előtt fejlődik ki és általában a szülés után több mint 42 napig fennáll és proteinuriával társulhat.
- *Gesztációs hypertonia*, mely a terhesség által kiváltott, proteinuria nélküli hypertonia. A jelentős proteinuriával (>300 mg/l vagy >500 mg/24 h vagy vizeletcsikkal 2+ vagy annál több) szövődött gestációs hypertonia praeclampsia

ként ismert. A hypertonia a 20. gestációs hetet követően fejlődik ki és az esetek többségében a szülés követő 42 napon belül elmúlik. A gestációs hypertoniát a rossz szerv-perfúzió jellemzi.

- *Már meglévő hypertoniához társuló gestációs hypertonia proteinuriával*. A már meglévő hypertoniához a vérnyomás további emelkedése társul és a fehérje-kiválasztás ≥ 3 g/nap 24 órás vizeletgyűjtés alapján a 20. gestációs hetet követően. Megfelel a korábbi meghatározás szerinti „krónikus hypertoniához társuló praeclampsia” fogalmának.
- *Antenatálisan nem osztályozható hypertonia*. Hypertonia szisztémás manifesztációkkal vagy a nélkül, mely a 20. gestációs hét utáni méréseken alapul és korábbi értékek nem ismertek. Ilyen körülmények között 42 nappal a szülés után vagy azt követően ismételt értékelés szükséges. Ha a hypertonia megszűnt, az állapotot gestációs hypertoniának (proteinuriával vagy a nélkül) kell meghatározni. Ha a hypertonia továbbra is fennmarad, az állapotot már meglévő hypertoniának kell meghatározni.

A normális terhességekben az oedema akár 60%-ban is előfordul, így a praeclampsia diagnózisában a továbbiakban nem használt.

A terhességi hypertoniák, különösen a proteinuriával vagy azzal nem járó gestációs hypertonia olyan hematológiai, vese- és májkárosodásokat okozhat, melyek kedvezőtlenül befolyásolhatják mind az anyai, mind a neonatális kimenetelt.

A rendelői körülmények között mért 140–149 Hgmm/90–95 Hgmm vérnyomású terhesekben nem gyógyszeres kezelést [677] kell alkalmazni. A vérnyomásszinttől, a gestációs kortól, az anyai és a magzati kockázati tényezőktől függően a kezelés magában foglalhatja a szoros felügyeletet és az aktivitás korlátozását. Konyhasómgészorítás nélküli normális diéta javasolt. A gestációs hypertonia, különösen a praeclampsia incidenciájának csökkentését célzó beavatkozások, mint a kalcium- (2 g/nap) [678] mind a hal-

olajpótlás [679], mind az alacsony dózisu acetylsalicilsav-kezelés [680] következetesen hatástalanoknak bizonyultak, különösen a fetusra nézve, így ezek nem javasoltak. Az alacsony dózisu aspirint azonban profilaktikus kezelésként használjuk olyan nőkben, akik korábban korai (<28 hét) praeclampsziát szenvedtek el. Bár a a testsúly csökkentése a vérnyomás csökkentésében segítséget jelent, ez obes nőkben a terhesség során nem ajánlott, mivel alacsonyabb neonatális súllyal és következményes lassabb újszülöttkori növekedéssel járhat [681].

Továbbra is vitatott marad terhességben az antihypertensív gyógyszerek alkalmazásának folytatása megelőzően enyhén vagy mérsékelten emelkedett vérnyomású nőkben. Először is, az ilyen nőknek a terhesség rövid időtartama során a cardiovascularis szövődmények kockázata alacsony, az anyai és neonatális kimenetel jó [682, 683]. Másodsor, bár a hypertoniás anya számára hasznos lehet, a vérnyomás csökkentése, az károsíthatja az uteroplacentaris perfúziót és így veszélyeztetheti a foetalis fejlődést [684, 685]. Végül az enyhe és mérsékelt hypertoniában szenvedő terhesek gyógyszeres kezeléséről szóló adatok elsősorban olyan, túlságosan kisméretű vizsgálatokból származnak, melyek túl kicsik voltak ahhoz, hogy képesek legyenek kimutatni a szülészeti szövődmények vélhetően alacsony mértékű csökkenését. Mindazonáltal ésszerűnek tűnik gyógyszeres kezelést ajánlani, amikor a systolés vérnyomás ≥ 150 Hgmm vagy a diastolés vérnyomás ≥ 95 Hgmm. Alacsonyabb határérték (140/90 Hgmm) javasolt azonban gesztációs hypertoniás (proteinúriával vagy anélkül), már meglévő hypertoniához társuló gesztációs hypertoniás vagy a terhesség során bármikor szubklinikus szervkárosodást vagy annak tüneteit mutató nőknek. A ≥ 170 systolés vagy a ≥ 110 Hgmm diastolés vérnyomás esetén sürgős kórházi kezelés mérlegelendő.

Sürgősségi körülmények között a vérnyomást intravénás labetalol, per os methyldopa vagy per os nifedipin adásával lehet csökkenteni. Az intravénás hydralazin a továbbiakban nem ja-

vasolt, mivel használata más gyógyszerekkel összehasonlítva nagyobb mértékű kedvezőtlen perinatális hatással társul [686]. Nitroprussid-nátrium intravénás infúziója marad a hypertoniás krízisben választandó kezelés, de hosszan tartó használata a fetális cyanidmérgezés fokozott kockázatával jár, mivel a nitroprussid tiocianáttá metabolizálódik [687].

Tüdőoedemával járó praeclampsziában nitroglicerint a választandó gyógyszer. Nem súlyos hypertoniában és sürgősséget nem igénylő helyzetekben methyldopa, labetalol és kalciumantagonisták az előnyben részesítendő gyógyszerek. Terhességben az atenolol óvatosan adható, mivel adatok vannak arról, hogy a fetális retardációval jár, mely a kezelés hosszától függ [688]. ACE-gátlók és angiotenzinreceptor-blokkolók terhességben soha nem használhatók. Hacsak nincs oliguria, a diuretikus kezelés nem megfelelő praeclampsziában, melyben a plazmatérfogot csökkent. Az iv. magnézium-szulfátról kimutatott, hogy hatékony az eclampsia megelőzésében és a görcsök kezelésében [689]. A szülés megindítása a helyes megoldás proteinúriával járó gesztációs hypertoniában, ha kedvezőtlen tünetekkel (mint látási panaszok, véralvadási zavarok és fetális distress) jár együtt.

Minden alkalmazott antihypertensív gyógyszer kiválasztódik az anyatejbe. A propranolol és a nifedipin kivételével (melyeknek koncentrációja az anyai vérplazmáéhoz hasonló) a legtöbb antihypertensívum koncentrációja nagyon alacsony az anyatejben. A megelőzően gesztációs hypertoniás nők későbbi élete során a cardiovascularis betegségek kockázata magasabbnak tűnik [690, 691]. Ez összefügghet a viszonylagos hyperandrogén állapottal, az endothelfunkció károsodásával és a szénhidrát- és zsírsanyagcserezavarral is, melyeket egyébként egészséges, korábban gesztációs hypertoniában szenvedett nőkben mutattak ki.

7.8 A metabolikus szindróma (19. szövegdoz)

A metabolikus szindróma egyszerűen és széles körben (bár nem általánosan)

elfogadott, a National Cholesterol Education Program Adult Treatment [49] által javasolt meghatározás szerint magában foglalja a glükóz- és a lipidanyagcsere zavarait, valamint a vérnyomásemelkedés különböző kombinációival jellemzett állapotokat. A metabolikus szindróma leggyakrabban jellemzői:

1. magas életkorfüggő prevalencia (akár 30–40%) a középkorú és az idősebb populációban;
2. a cardiovascularis morbiditás és mortalitás jelentősen magasabb, mint a szindrómával nem bíró egyénekben [69, 692–694];
3. a cukorbetegség kialakulásának kockázata 3-6-szoros [695, 696], ahogyan az újonnan kialakuló hypertonia kockázata is nagyobb [31–33, 476]; és
4. gyakran társul szubklinikus szervkárosodásokkal, mint a microalbuminuria és a csökkent glomerularis filtrációs ráta [697–699], az artériás merevség [700], a balkamra-hypertrophia, a diastolés diszfunkció, a pitvar megnagyobbodása [69, 697, 698, 701–703] és néhány vizsgálat szerint az arteria carotis falának megvastagodása [704], némelyikük a hypertonia, mint a metabolikus szindróma összetevőjének jelenlététől függetlenül is kimutatható [69, 705].

A balkamra-hypertrophia jelenléte nagyobb kockázattal jár [69], mint ahogy az otthoni és az ambuláns vérnyomás-emelkedés is a rendelői értékek mellett [69]. Szintén gyakran társul a metabolikus szindrómához a gyulladáshoz markerek, mint hsCRP emelkedett szintje, mely hozzájárulhat annak atherogén hatásához [706] a cardiovascularis kockázat további növekedését okozva [172, 707].

A jelenlegi irányelvek a testsúly alacsony kalóriatartalmú diétával és testmozgással való csökkentését az első és legfontosabb kezelési stratégiának tartják a metabolikus szindrómás egyénekben [708]. Realista cél a testsúly 7–10%-kal való csökkentése 6–12 hónap alatt, a kalóriabevitel viszonylag mérsékelt csökkentésével (500–

19. szövegdoz. A metabolikus szindróma

- A metabolikus szindrómát a visceralis obezitas, a glükóz- és lipidanyagcsere és a vérnyomás változó zavarainak kombinációja jellemzi. Középkorúakban és idős korban prevalenciája magas.
- Metabolikus szindrómában szenvedőkben magasabb a microalbuminuria, a bal-kamra-hypertrophia és az artériás merevség prevalenciája, mint az ilyen szindrómával nem rendelkezőkben. Cardiovascularis kockázatuk nagy, és a diabetes kialakulásának az esélye jelentősen nagyobb.
- Metabolikus szindrómában szenvedő betegekben a diagnosztikának magában kell foglalnia a szubklinikus szervkárosodás megítélésének alaposabb módszereit. Kívánatos az otthoni és az ambuláns vérnyomás mérése is.
- Minden metabolikus szindrómás betegben intenzív életmódváltást kell foganatosítani. Amikor hypertonia is jelen van, a gyógyszeres kezelést olyan gyógyszerrel kell kezdeni, mely valószínűleg nem fokozza a diabetes kialakulását. Így a renin-angiotenzin rendszer blokkolója használandó, melyet, ha szükséges, a kalciumantagonisták vagy az alacsony dózisban adott tiazid diuretikumok követik. Kívánatosnak tűnik a vérnyomás normális tartományba való csökkentése.
- A specifikus klinikai vizsgálatokból származó bizonyítékok hiánya nem teszi lehetővé szilárd ajánlás megfogalmazását, hogy minden metabolikus szindrómában szenvedő betegben, akinek vérnyomása a magas normális tartományban van, szükséges-e az antihypertensív gyógyszerek használata. Valamennyi bizonyíték van arra, hogy a renin-angiotenzin rendszer gátlása késleltetheti a fenyegető hypertonia kialakulását is.
- Sztatinokat és antidiabetikus gyógyszereket szükséges adni dyslipidaemia és cukorbetegség esetén. Az inzulinszenzitivizálóról kimutatták, hogy jelentősen csökkentik az újonnan kialakuló diabetest, de előnyeik és hátrányaik még kimutatásra várnak magas éhgyomri glükózszint és glükóztolerancia, mint a metabolikus szindróma összetevőinek esetében.

1000 kalóriával naponta), mely általában hatékonyabb, mint az extrém diéta megközelítések [709]. A táplálkozási terápia szintén megköveteli a telített zsírok, a transz-zsírsavak, a koleszterin és az egyszerű szénhidrátok csökkentését, valamint a gyümölcsök, zöldségek, teljes kiőrlésű gabonafélék fokozott bevitelét [710]. A testsúlycsökke-

nés fenntartása hosszú távon legjobban akkor érhető el, ha a beteg rendszeres testmozgást (ú.m. napi minimum 30 perc mérsékelt testmozgás) is végez [711]. A Diabetic Prevention Program-ban és a Finnish Diabetes Prevention Study-ban [712, 713], az életmódbeli módosítások majdnem 60%-kal csökkentették a 2-es típusú diabetesbe való átmenet progresszióját, mely hatás nagyobb volt a metformin által kiváltottnál. A Diabetes Prevention Program másodlagos elemzésében a metabolikus szindróma prevalenciája 3,2 év alatt 51%-ról 43%-ra csökkent az életmódbeli változásokat alkalmazó csoportnál, míg a szokásos kezelés során 55%-ról 61%-ra emelkedett [714]. Így az életmódváltás protektív hatású.

Metabolikus szindrómában szenvedő betegekben antihypertensív, antidiabetikus vagy lipidcsökkentő gyógyszerek hozzáadása szükséges hypertonia, diabetes vagy egyértelmű dyslipidaemia esetén. Mivel metabolikus szindrómás és hypertoniás betegekben a cardiovascularis kockázat nagy, tanácsosnak tűnik szigorú vérnyomáskontrollra törekedni, azaz a vérnyomást alacsonyabb értékre csökkenteni, mint a magas normális érték, mely a szindróma gyakori összetevője [69]. Az ezekben a betegekben elérendő optimális vérnyomásértékeket azonban még soha nem vizsgálták. Mint ahogy az a 4.4.5, 5.5 és 6.2.1 fejezetekben említésre került, hacsak specifikus indikáció nem teszi szükségessé, a béta-blokkolókat metabolikus szindrómában szenvedő betegekben kerülni kell az újonnan kialakuló diabetesre, a testsúlyra [715], az inzulinérzékenységre és a lipidprofilra [716] kifejtett kedvezőtlen hatásai miatt. Úgy tűnik azonban, hogy ezek a hatások kevésbé kifejezettek vagy hiányznak az új vazodilatátor béta-blokkolóknak, mint a carvedilol és a nebivolol [572, 717] esetében. A tiazid diuretikumokat is diabetogén és más diszmetabolikus hatások jellemzik, különösen magas dózisban [455], így ezek használata metabolikus szindrómában elsővonalbeli szerként nem javasolt. A szóba jövő gyógyszer-csoportok közé tartoznak az angiotenzinreceptor-

blokkolók és az ACE-gátlók, melyek esetében más antihypertensív gyógyszerekhez képest alacsonyabb a diabetes incidenciája [455, 458, 460, 718], valamint a szervkárosodásra is kedvező hatásuk lehet (lásd a 4.5 fejezetet). Ha a vérnyomás ezen hatóanyagok valamelyikének monoterápiájával nem kontrollálható, dihidropiridin vagy nem dihidropiridin kalciumantagonista adható hozzá a kezeléshez, mivel a kalciumantagonisták metabolikusan semlegesek és szervkárosodásra kifejtett hatásuk szintén kedvező (lásd 4.5 fejezet). Emellett a renin-angiotenzin rendszer gátlójának és a kalciumantagonistának a kombinációjáról kimutatták, hogy a diabetes alacsonyabb incidenciájával társul, mint a diuretikumokkal és béta-blokkolókkal történő konvencionális kezelés [330, 331]. Mivel a metabolikus szindrómás betegek gyakran elhízottak és vérnyomásuk sóérzékeny [719], az alacsony dózisu tiazid diuretikum ésszerű második vagy harmadik vonalbeli kezelésnek bizonyulhat. Az alacsony dózisu tiazid diuretikumok, bár még mindig rendelkeznek valamennyi diszmetabolikus hatással [331, 455, 720], kevésbé csökkentik a szérumkálium-koncentrációt, ezáltal csökken az inzulin rezisztenciára, szénhidrát toleranciára és az újonnan kialakuló diabetesre kifejtett kedvezőtlen hatás [721]. A test káliumszintjének fenntartása megelőzi a tiazidok kiváltotta glükóztoleranciát [592, 593], mely arra utal, hogy a tiazid- és káliummegtakarító diuretikumok kombinációja metabolikus előnnyel járhat a csak tiazid diuretikumokhoz képest.

A specifikus intervenció vizsgálatok hiánya metabolikus szindrómában nem teszi lehetővé szilárd ajánlás megfogalmazását, hogy nem hypertoniás és nem diabeteses, metabolikus szindrómában szenvedő betegekben az életmódváltozáshoz társuljon-e a gyógyszeres antihypertensív kezelés, bár a különböző kockázati tényezők társulása és a gyakori szervkárosodás miatt az ilyen betegek cardiovascularis kockázata meglehetősen magas. Azokat az érveket és ellenérveket, melyek a renin-angiotenzin rendszer blokkolóinak használatát illetik akkor, amikor az

ilyen betegek vérnyomása a magas normális tartományba esik, az 5. fejezet foglalja össze.

Összefoglalva, jelenleg megállapítható, hogy intenzív életmód-változtatás kell maradjon a fő kezelési megközelítés, de néhány esetben ehhez társulva meg kell fontolni a gyógyszeres kezelést a renin-angiotenzin rendszer blokkolóival, mivel potenciálisan ezek képesek az újonnan kialakuló hypertoniát, az újonnan kialakuló diabetest és a szervkárosodás néhány formáját (melyek különösen gyakran fordulnak elő ezekben a betegekben) megelőzni. Szintén nem egyértelmű a bizonyíték arra, hogy vajon diabetes hiányában használatos származhat-e a metabolikus szindrómában szenvedő betegeknek az antidiabetikus gyógyszerek használatából. A kóros éhgyomri glükózsztintű egyénekben alfa-glükózidáz gátlót használó öt prospektív vizsgálat összefoglalója a 2-es típusú diabetes alacsonyabb incidenciáját igazolta. Nem volt azonban szignifikáns különbség a mortalitás, más típusú morbiditás, a glikozilált hemoglobin és a vérnyomás tekintetében [722]. Az inzulinszenzitizáló thiazolidinedionok használatát engedélyezték a 2-es típusú diabetes kezelésére, mivel képesek a peroxisoma proliferator-aktivált receptor-gamma (PPR γ) stimulálására, melyre kisebb mértékben néhány angiotenzinreceptor-blokkoló is képes [723, 724]. Ezen anyagok egyikét (a rosiglitazon) károsodott glükóztoleranciájú betegekben vizsgálták és kimutatták, hogy szignifikánsan hatásosak az újonnan kialakuló diabetes prevenciójában [725]. Ezek az anyagok azonban növelik a testsúlyt és fokozzák a folyadékretenciót, melyek ez előnyök és hátrányaik közötti egyensúlyt nyilvánvaló diabetes hiányában bizonytalanná teszik. Diabetikus betegekben azonban a pioglitazone a főbb cardiovascularis események incidenciáját szignifikánsan csökkentette [726] és erről a gyógyszer-csoportról kimutatták, hogy kis mértékű, de szignifikáns vérnyomáscsökkenést okoznak [727]. A testsúly és a haskőrfogat hosszú távú csökkenését, valamint a cardiovascularis betegségek más metabolikus kockázati tényezőinek (mint a

plazma glükóz, a HDL-koleszterin, a szérum trigliceridek és az inzulin rezisztencia) kedvező változását újabban placebo-kontrollált vizsgálatokban igazolták az endocannabinoid CI-receptor-blokkoló rimonabant használatkor [728–731]. Van arra is némi bizonyíték, hogy a gyógyszer használata nem emeli, sőt valamennyire még csökkent is a vérnyomást. A rimonabant cardiovascularis kockázatra kifejtett hatását jelenleg egy prospektív vizsgálat tanulmányozza [732].

Összefoglalva, metabolikus szindrómás hypertoniásokban a diagnosztikai eljárásoknak a szokásosnál kiterjedtebbnek kell lenniük, mivel a többszörös szervkárosodás prevalenciája nagyobb és a gyulladáshoz kapcsolódó markerek szintje magasabb. Intenzív életmód-változtatást kell bevezetni és vérnyomáscsökkentő kezelést kezdeni akkor, ha a vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm, előnyben részesítve a renin-angiotenzin rendszer blokkolóit, ha szükséges, kalcium antagonistákkal vagy alacsony dózissal kombinálva. A renin-angiotenzin rendszer blokkolóinak alkalmazása a szervkárosodással szembeni védelem és az újonnan kialakuló diabetes vagy hypertonia prevenciójára akkor, amikor a vérnyomás még a magas normális tartományban van, jelenleg általánosan nem ajánlható. Hasonló módon, antidiabetikus gyógyszert kell bevezetni 2-es típusú diabéteszrel járó metabolikus szindrómában szenvedő betegben, de még nem adható egyértelmű ajánlás az antidiabetikus gyógyszerek vagy inzulinszenzitizáló használatával kapcsolatban az olyan egyénekben, akik csak károsodott glükóztoleranciájúak. Az események alacsonyabb incidenciáját mutatták ki sztatint szedő egyénekben, mely arra utal, hogy a lipidcsökkentő kezelést szintén meg kell fontolni [733]. A nem hypertoniás és nem diabetikus metabolikus szindrómában szenvedő betegek farmakológiai megközelítésében érdemes figyelembe venni azt a tényt, hogy a klinikai vizsgálatok eredményeivel váltakozva a valós életben az életmódváltáshoz való kötődés alacsony és a testsúly tartós csökkenése ritka [734].

7.9 Rezisztens hypertonia

A hypertoniát általában a kezelésre rezisztensnek vagy refrakternek nevezzük akkor, ha a terápiás terv, mely figyelmet fordított az életmódváltásra és legalább háromféle gyógyszer (beleértve a diuretikumokat is) megfelelő dózisban való alkalmazása nem járt sikerrel a systolés és diastolés vérnyomás célértékre csökkentésében. Ennek a definíciónak megfelelően a rezisztens hypertonia prevalenciája nagy: például az ALLHAT kohorszban a betegek 8%-ának írtak fel négy vagy annál több gyógyszert, és úgy számították, hogy legalább 15% rezisztens hypertoniásnak tartható [322]. Az ilyen helyzetekben mérlegelendő specialista-hoz vagy a hypertoniaközpontba való irányítás, mivel ismert, hogy a rezisztens hypertonia gyakran szubklinikus szervkárosodással és nagy többlet cardiovascularis kockázattal jár [735].

A rezisztens hypertonia okait a 20. szövegdox sorolja fel. A rezisztens hypertonia egyik leggyakoribb oka a compliance, a gyógyszeres kezeléshez való kötődés, illetve az ajánlott életmódi változások (különösen az alko-

20. szövegdox. A rezisztens hypertonia okai

- A terápiás tervtől való eltérés.
- Az életmódbeli változtatások végrehajtásának sikertelensége, beleértve a súlycsökkentést és a nagymennyiségű alkoholfogyasztást (NB: részegség) mérséklését.
- Vérnyomás-emelkedést okozó anyagok fogyasztásának folytatása (édesgyökér, kokain, glükokortikoidok, nem szteroid gyulladásgátlók stb.)
- Obstruktív alvási apnoe
- Nem gyanított másodlagos ok
- Irreverzibilis vagy alig reverzibilis szervkárosodás
- Folyadékülszterhelés
 - nem megfelelő diuretikus kezelés
 - progresszív veseelégtelenség
 - magas nátriumbevitel
 - hiperaldoszteronizmus miatt.

Az ál-rezisztens hypertonia okai

- Izolált rendelői (fehér köpeny) hypertonia
- Vastag felkar esetén nagy mandzsetta használatának hiánya
- Pseudohypertonia

holabusus megszüntetésének) elégtelensége. Ebben a helyzetben két lehetőség van. Szoros orvosi felügyelet mellett hatékony lehet az összes gyógyszer felfüggesztése és egy egyszerűbb kezelési mód bevezetése; vagy rövid kórházi felvétel jöhet szóba, hogy a kezelést felügyelet mellett lehessen folytatni, miközben a vérnyomást monitorizáljuk. Egy másik nem ritka oka a rezisztens hypertoniának az obstruktív alvási apnoe [736–739], valószínűleg az éjszakai hypoxia hosszú távú hatásai, a kemoreceptor stimuláció és az alvásmegvonás miatt. Emellett fontos, hogy a hypertonia szekunder okait kizárjuk (lásd a 9. fejezetet). Például egy okkult arteria renalis stenosis terápiára refrakter vérnyomást eredményezhet, és bár nagyobb az esély arra, hogy fiatal korban a vérnyomás rendeződjön, mégis lehetséges a kezelési megterhelés csökkentése az olyan intervenció által, mint a revaszkularizáció, mely gyakran ballon angioplasztikával vagy stenteléssel végezhető el. A vérnyomás célértékre csökkentésének nehézségeit szintén okozhatja az alig vagy nagyon lassan reverzibilis cardiovascularis károsodás. A térfogati túlterhelés a progresszív veseelégtelenség, a túlzott sóbevitel, a hyperaldosteronismus, és leggyakrabban az elégtelen diuretikus terápia következménye lehet. Végül, mérlegelni kell az álhypertonia, mint az izolált rendelői (fehérköpeny) hypertonia lehetőségét, illetve ha nem nagy mandzsettát használunk a vastag felkaron (amely a vérnyomásértékek túlbecslését okozza). Idős betegekben ki kell zárni a pseudohypertonia lehetőségét, mely olyan állapot, amelyben az erek extrém fokú merevsége miatt az érfal külső mandzsettával való összenyomása nehéz, így a mért vérnyomásértékek tévesen magasabbak, mint a valós intraarteriális értékek.

Következésképpen a rezisztens hypertonia kezelésének első lépése a kórtörténet alapos felderítése, az aprólékos betegvizsgálat és a jó vizsgálati terv, elsődlegesen a hypertonia szekunder okainak kizárására. A vizsgálatoknak tartalmazniuk kell az ambuláns vérnyomás-monitorozást, mely pontosabban jellemezheti a vérnyomás-

emelkedés mértékét és a cardiovascularis kockázat növekedését [96]. Szükséges annak a vizsgálata, hogy a compliance megfelelő vagy nem, és a körütekintő anamnéziszfelvétel lehet a kulcs az ok kiderítésében: az alkohol mértéktelen fogyasztása például magyarázhatja, miért lehet az adott egyén vérnyomását nehezen kontrollálni.

Végül, számos betegnek három gyógyszernél többre lesz szüksége. Jelenleg a harmadikként, negyedikként, ötödikként optimálisan választandó antihypertensív gyógyszer kérdését megfelelő randomizált vizsgálatokban nem tanulmányozták. Újabb obszervációs vizsgálatok azonban arra utalnak, hogy az aldoszteron antagonistá spironolacton szignifikáns járulékos vérnyomáscsökkenést eredményez akkor, amikor rezisztens hypertoniás betegek több gyógyszerekből álló kezelési sémájához adják hozzá [575, 740]. Az egyetlen placebokontrollált randomizált vizsgálatban Saha és mtsai [741] az amilorid spironolactonnal nagyobb járulékos antihypertensív hatását igazolták. A spironolacton azonban jó járulékos vérnyomáscsökkentő hatású volt viszonylag alacsony dózisban adva (25–50 mg/nap) [742]. Az amiloridra adott kedvező választ is közölték [743]. Hogy a néhány rezisztens hypertoniásban az antialdoszteron hatóanyagokra adott jó válasz a még fel nem ismert primer aldoszteronizmus vagy a többszörös gyógyszeres kezelés által kiváltott másodlagos aldoszteronizmus miatt alakul-e ki, még nem ismert. Az ilyen gyógyszerek bizonyított alacsony dózisú hatékonysága kevésbé valószínűsíti a spironolacton mellékhatásainak előfordulását, de figyelmet kell fordítani a szérumkálium- és -kreatininkoncentrációkra, mivel az ilyen betegek többségének vesefunkciója beszűkült és valószínűleg más renin-angiotenzin rendszert blokkoló gyógyszert is szednek. Az endothelin-antagonisták rezisztens hypertoniásokban való használatának előnyeit jelenleg vizsgálják. Ilyen betegekben újabban a vérnyomás csökkenését észlelték a carotis sinus idegeinek krónikus mező stimulációja során, melyet beültetett elektromos eszközzel idéztek elő [744].

7.10 Hypertoniás sürgősségi állapotok

Hypertoniás sürgősségi állapotról akkor beszélünk, amikor a kifejezetten magas vérnyomás a célszervek akut károsodásával társul. A szervkárosodásnak a vérnyomás jelentős emelkedéséhez társuló romlását, mint amilyen néha idős, izolált systolés hypertoniásokban előfordul, helytelenül sürgősségi állapotként határozzák meg; ezeket azonnal kell kezelni, de ugyanolyan módszerekkel, mint ahogyan az a krónikus vérnyomás-emelkedés esetében történik. A legfontosabb sürgősségi állapotokat a 8. táblázat sorolja fel. Az ilyen sürgősségi állapotok ritkák, de életveszélyesek lehetnek. Ilyen esetekben a hypertonia kezelésének gyorsnak kell lennie. Figyelmet kell azonban fordítani arra, hogy az extrém gyors vérnyomáscsökkenés ne társuljon szövődeményekkel, mint például az agy hipoperfúziója, az agyi infarctus, a myocardium és a vesék károsodása.

Akut stroke-ban a nagymértékű vagy gyors vérnyomáscsökkenés kerülendő (lásd a 7.3.1 fejezetet).

8. táblázat. Hypertoniás sürgősségi állapotok

- Hypertensív encephalopathia
- Hypertensív bal kamra elégtelenség
- Hypertonia myocardialis infarctussal
- Hypertonia instabil anginával
- Hypertonia aortadissectióval
- Súlyos hypertonia subarachnoidalis vérzéssel vagy cerebrovascularis károsodással
- Phaeochromocytomához társuló krízis
- Kábítószeres, mint az amfetamin, az LSD, a kokain vagy az ecstasy használata
- Perioperatív hypertonia
- Súlyos praeclampsia vagy eclampsia

7.11 Malignus hypertonia

Bár a rezisztens és a malignus hypertonia között egyértelmű átfedés van, a fejlett társadalmak többségében a malignus fázisú hypertonia ritkán észlelt és leginkább a gazdaságilag hátrányos helyzetű rétegekben fordul elő. A malignus hypertonia szindróma magában foglalja az artériás vérnyomás kifejezett emelkedését (a diastolés vérnyomás általában, de nem mindig >140 Hgmm) és a vascularis károsodást, mely különösen retinavérzések,

exsudatum és/vagy papilloedema formájában manifesztálódhat [745]. Néhány orvos az akcelerált hipertonia kifejezést használja, amikor ilyen szindróma észlelhető, de a retina vizsgálatkor papilloedema nem látszik. Malignus hypertoniát különböző állapotokban lehet észlelni. A súlyos vagy rosszul kezelt esszenciális hipertonia általában a leggyakoribb előfutára a malignus fázisú hypertoniának, bár a különböző vizsgálatokban a hipertonia szekunder okait valószínűleg alulbecsülték [746]. Anekdotikus közlések ismertek, hogy a malignus hypertoniás betegek nagy része dohányos és hogy a feketék gyakrabban érintettek, mint a kaukázusiak [747]. A hypertoniás betegek között prevalenciája nyilvánvalóan csökkent a hipertonia korábban megkezdett kezelése és a hatékonyabb terápiás programok miatt, valamint a predisponáló okok többségének csökkenése miatt. A malignus hipertonia olyan állapot, melynek baljóslatú prognózisát az autoreguláció összeomlása okozza, mely annak az eredménye, hogy az artériák falát folyamatosan extrém magas vérnyomás terheli. Az érfal patológiai vizsgálati myointimalis proliferációt és fibrinoid necrosist mutattak ki. A proliferatív válasz súlyossága párhuzamban áll a magas vérnyomás súlyosságával és fennállásának időtartamával [748]. A fibrinoid necrosis a kis arteriolák spazmusát és erőltetett dilatációját reprezentálja. A folyadék extracelluláris térbe való szivárgása kis vérzésekkel és természetesen a célszerv károsodásával jár együtt [748].

A malignus fázisú hypertoniához társuló legveszélyesebb állapot a hypertensiv encephalopathia [745, 747], melyhez a neurológiai funkciók reverzibilis károsodása társul, mely fejfájást, a mentális funkciók zavarát és látáskárosodást foglalhat magába. Ehhez az állapothoz a vesefunkciók romlása is társulhat, melyet prognosztikailag fontosnak írtak le, mivel a veseelégtelenség súlyosabb formái rövidebb várható élettartammal járnak, a vérnyomás azonnali és hatásos kezelése ellenére. Néhány betegben irreverzibilis vesekárosodás alakul ki, mely vesepótló kezelést (beleértve a tartós dialízist

is) tesz szükségessé. A malignus fázisú hipertonia hemolízissel, a vörösvértestek fragmentációjával és disszeminált intravasculáris koagulációval is társul.

Ha a malignus hypertoniát nem kezeljük, prognózisa nagyon rossz, a betegek 50%-a 12 hónapon belül meghal [254, 749]. A hatékony kezelési programok bevezetését követően azonban az ilyen kezdeti problémák incidenciája csökkent [750, 751]. A túlélés jobb, mely nemcsak a jobb vérnyomáskontrollt tükrözi, hanem a szekunder okok megfelelő azonosítását és a szélesebb körben elérhető szolgáltatásokat is, mint a dialysis és a transzplantáció.

A malignus fázisú hypertoniát hypertoniás sürgősségi állapotnak kell tartani. Per os gyógyszerelés használható, ha a vérnyomás arra reagál, azzal a céllal, hogy a diastolés vérnyomást 24 óra alatt 100–110 Hgmm-re csökkentsük.

8. A TÁRSULÓ KOCKÁZATI TÉNYEZŐK KEZELÉSE

(21. szövegdozoz)

8.1 Lipidcsökkentő gyógyszerek

Számos randomizált szekunder és primer prevenció vizsgálat tette lehetővé a sztatinokkal történő lipidcsökkentő kezeléseket hatásának elemzését [752–754]. Bár az epidemiológiai adatok szerint a szérumszint szorosan összefügg a coronariaeseményekkel, míg a stroke-kal nem [755], a sztatinokról kimutatták, hogy hatékonyak mind a coronaria-, mind a cerebrovasculáris események prevenciójában, mely hatás hypertoniásokban és normotoniásokban hasonló [752–754]. Az eddig sztatinnal végzett legnagyobb randomizált vizsgálatban, a Heart Protection Study-ban [756] bizonyított, hogy a cerebrovasculáris betegségben szenvedő pácienseknek adott simvastatin jelentősen csökkentette a cardialis és a cerebrovasculáris eseményeket a placebóval összehasonlítva. A hatás hypertoniás populációban (a teljes kohorsz 41%-a) az alkalmazott antihypertensiv kezelés típusától függetlenül kimutatható

21. szövegdozoz. Állásfoglalás: a társuló kockázati tényezők kezelése

Lipidcsökkentő gyógyszerek

- Minden, bizonyítottan cardiovascularis betegségben vagy 2-es típusú diabetesben szenvedő hypertoniás beteg esetében megfontolandó a sztatin kezelés, a szérumszint összes koleszterinszintjében a <4,5 mmol/l (175 mg/dl), az LDL-koleszterin esetében a <2,5 mmol/l (100 mg/dl), vagy ha lehetséges, alacsonyabb értéket megcélózva.
- A nyilvánvaló cardiovascularis betegség nélküli hypertoniások esetében, akiknek cardiovascularis kockázata nagy (10 évre vonatkoztatva az események kockázata $\geq 20\%$), a sztatinkezelés még akkor is megfontolandó, ha a kiindulási összes koleszterin- és LDL-koleszterin-szintjük nem magasabb.

Thrombocytaaggregáció-gátló kezelés

- A thrombocytaaggregáció-gátlót, különösen az alacsony dózisú aspirin kezelést a korábban cardiovascularis eseményt elszenvedett hypertoniás betegeknek el kell rendelni, feltéve, ha a vérzésnek nincs túlzott kockázata.
- Az alacsony dózisú aspirinkezelés mérlelendő azokban az 50 évesnél idősebb hypertoniás betegekben, akiknek nem volt cardiovascularis betegsége, de szérumszint kreatinin-értékük mérsékelten magasabb vagy cardiovascularis kockázatuk nagy. Minden ilyen állapotban ennek a beavatkozásnak a haszon-kockázat aránya (a myocardialis infarctus csökkentése nagyobb, mint a vérzés kockázata) kedvezőnek bizonyult.
- A vérzéses stroke kockázatának minimalizálására a thrombocytaaggregáció-gátló kezelést a vérnyomáskontroll elérése követően kell elkezdni.

Vércukorkontroll

- A hatékony vércukorkontroll nagy fontosságú a hypertoniás és diabeteses betegekben.
- Az ilyen betegekben a diabetes diétás és gyógyszeres kezelésének célja a szérumszint éhgyomri glükózsztintjének a 6 mmol/l (108 mg/dl) vagy az alatti érték alá csökkentése, a glikozilált hemoglobin értéke 6,5%-nál alacsonyabb legyen.

volt. Hasonló eredmények származtak idős betegekben a pravastatin alkalmazó PROSPER vizsgálatból [757], ahol a betegek 62%-a volt hypertoniás. Korábban stroke-ot elszenvedett betegekben hatékony prevenciót igazoltak egy másik sztatinnal, az atorvastatinnal is [758]. Így 80 éves élet-

korrig minden olyan betegnek sztatint ajánlott szednie, akinek megállapított cardiovascularis betegsége, mint például coronariabetegsége, perifériás artériás betegsége vagy korábbi stroke-ja volt, illetve vagy régóta (legalább 10 éve) fennálló diabeteze van. Minden ilyen betegben cél a $<4,5$ mmol/l (175 mg/dl) teljes és a $<2,5$ mmol/l (100 mg/dl) LDL-koleszterin-szint, illetve alacsonyabb célértékek ($<4,0$ és <2 mmol/l (155 és 80 mg/dl)) is mérlegelendők.

Az ALLHAT és az ASCOT vizsgálatok értékelték specifikusan hipertóniásokban a sztatínok használatával járó előnyöket. Az ALLHAT vizsgálatban 10 000 hipertóniás beteg (akiknek körülbelül kétharmada igazolt ér-betegséggel rendelkezett) napi 40 mg pravastatinnal történt kezelése a szokásos kezeléssel összehasonlítva 11%-kal csökkentette a teljes, 17%-kal az LDL-koleszterin-szintet, de nem volt szignifikáns hatással a coronariabetegségre, a stroke-ra és a bármely okból történő mortalitásra [759]. Ezzel ellentétben, az ASCOT vizsgálatban [760] a napi 10 mg atorvastatinkezelés több mint 10 000, többlet-cardiovascularis kockázati tényezővel és 6,5 mmol/l-nél nagyobb szérumszinttel bíró hipertóniás betegben a placebohoz képest az összkoleszterin szérumszintjét 19,9%-kal csökkentette. Mindehhez a teljes cardiovascularis események (36%-os csökkenés) és a stroke (27%-os csökkenés) tekintetében is jelentős előnyök társultak. Az ASCOT vizsgálatban tapasztalt előnyös hatás az ALLHAT vizsgálatban közölt hatástalansággal összehasonlítva a nagyobb relatív össz- és LDL koleszterinszint-különbségtől függhet, melyet a kontroll csoporthoz képest értek el.

Az ASCOT vizsgálat [760] eredményeinek tükrében ésszerűnek tűnik a sztatinterápia megfontolása az olyan 80 évesnél fiatalabb hipertóniás betegekben, akiknek 10 év alatt a becsült cardiovascularis kockázata $\geq 20\%$ vagy a cardiovascularis halálozás kockázata (a SCORE modell alapján) 5% vagy annál több. Vannak olyan közlemények, melyek szerint hipertóniásokban a sztatín kezelés előnyei között va-

lamilyen mértékű vérnyomáscsökkentés is szerepel [761], bár az ASCOT [760] és a PHYLLIS [390] vizsgálatokban a sztatín hozzáadása az antihypertensív kezeléshez nem társult további vérnyomáscsökkentő hatással. A szérumszint-összkoleszterin-szint tekintetében <5 mmol/l (190 mg/dl), az LDL-koleszterin tekintetében pedig <3 mmol/l (115 mg/dl) kell legyen a célérték. A betegek többsége el fogja érni ezeket a célértékeket, megfelelő dózisban adott sztatínkezelés és nem gyógyszeres kezelési módok kombinációjával. Az olyan betegek számára, akik nem érik el ezeket a célértékeket vagy azok, akiknek HDL-koleszterin- vagy trigliceridszintjei kórosak maradnak (azaz $<1,0$ mmol/l, illetve $>2,3$ mmol/l), ezetimib hozzáadása [762] vagy más kezelések, valamint specialista-hoz történő továbbküldés javasolható.

8.2 Thrombocytáaggregáció-gátló kezelés

A thrombocytáaggregáció-gátló kezelés, különösen az alacsony dózisu (azaz 75–100 mg/nap) aspirin, különböző populációkban (az alacsony cardiovascularis kockázatu aszimptomás középkorú egyénektől az igazolt cardiovascularis betegségben szenvedőig) csökkenti a stroke és/vagy a myocardialis infarctus kockázatát [763]. A súlyos vascularis esemény kockázatát körülbelül 25%-kal csökkenti. A hosszú távú aspirinkezelés azonban körülbelül kétszeresére fokozza a jelentős fokú extracranialis vérzések kockázatát. Az igazolt cardiovascularis betegségben szenvedő, alacsony dózisu aspirint szedő betegekben a megelőzött súlyos cardiovascularis események száma egyértelműen meghaladja a jelentős vérzéses események számát [764, 765]. Bizonytalan, hogy az aspirin haszna meghaladja-e vérzés kockázatát a kisebb kockázatu egyéneknél. Így azt a döntést, hogy a hipertóniás betegnek adjunk-e aspirint, a teljes cardiovascularis kockázat és/vagy a szervkárosodás meglétének figyelembe vételével kell meghozni. A hipertóniás betegeknek adott alacsony dózisu aspirin hasznáról és le-

hetséges káráról a HOT vizsgálatból [311] származnak adatok. Összességében a vizsgálat a főbb cardiovascularis események 15%-os, az akut myocardialis infarctus 36%-os csökkenését igazolta, míg nem volt hatása a stroke-ra és nem fokozta az intracerebralis vérzések kockázatát, de a jelentős vérzéses események kockázatának 65%-os növekedésével járt együtt. A HOT adatainak alcsoport-elemzése [764] azonban a hipertóniás betegek olyan alcsoportjait azonosította, akiknél valószínűleg az abszolút haszon nagyobb a hátránynál. Az olyan betegek esetében, akiknek a szérumszintje 115 $\mu\text{mol/l}$ -nél (1,3 mg/dl-nél) magasabb volt, a cardiovascularis események és a myocardialis infarctus csökkenése (-13, illetve -7 esemény/1000 beteg-év) szignifikánsan nagyobb mértékű volt, miközben a vérzés kockázata nem volt szignifikánsan magasabb. Kedvező előnyök kockázat egyensúlyt találtak azokban a betegekben is, akiknek kiindulási teljes kockázata és systolés vagy diastolés vérnyomása magasabb volt (előny -3, 1– -3, 3 cardiovascularis esemény/1000 beteg-év versus kár: 1,0–1,4 vérzés/1000 beteg-év), míg a kisebb kiindulási kockázatu hipertóniásokban az aspirin káros hatása ellensúlyozta előnyeit.

Ezek a megfigyelések összhangban vannak a primer prevencios vizsgálatok számos metaanalízisével, beleértve a nem hipertóniás betegeket is [766–769], valamint az Women Prevention Study új eredményeivel is, amely a nagyon kis kockázatu egyéneknél az aspirin kevés előnyét igazolta [766]. Így az alacsony dózisu aspirin kezelés csak akkor kedvező haszon/kockázat arányú, ha olyan betegekben történik, akik teljes cardiovascularis kockázata egy bizonyos érték feletti (15–20% 10 év alatt). Ez a helyzet az olyan hipertóniás betegekben, akiknek szérumszintje mérsékelten emelkedett, 50 évesek vagy annál idősebbek és cardiovascularis kockázatuk nagy vagy nagyon nagy vagy kezdeti vérnyomásértékük magasabb. Hangsúlyozni kell, hogy a HOT vizsgálatban az alacsony dózisu aspirin nem interferált a kísérő anti-

hypertensív terápia vérnyomáscsökkentő hatásával [770]. Az előnyt a hatékony vérnyomáskontrollt elért betegekben igazolták (gyakorlatilag minden beteg diastolés vérnyomása 90 Hgmm vagy annál alacsonyabb volt); lehetséges, hogy ennek a kontrollnak alapvető szerepe volt az intracerebrális vérzések növekedésének elkerülésében, melyet néhány vizsgálatban észleltek [311, 765, 766–769]. Így ésszerűnek tűnik az ajánlás, hogy nagy vagy nagyon nagy kockázatú hipertóniásokban az aspirin-kezelést csak a hatékony vérnyomáskontroll elérése után szabad bevezetni.

8.3 Vércukorkontroll

A diabetes és a károsodott glükóztolerancia is a cardiovascularis betegségek fő kockázati tényezői [771–773]. Mint ahogy azt a 7.2 fejezetben említettük, a hipertonia gyakori 2-es típusú diabetesben és a diabeteses hipertóniás betegek teljes cardiovascularis kockázata jelentősen nagyobb. Ezen kívül a hipertonia önmagában a 2-es típusú diabetes kialakulásának a kockázatát megduplázza [774]. A hatékony vércukorkontroll nagy fontosságú a hipertóniás és diabeteses betegekben. A UKPDS vizsgálatban a 2-es típusú diabetesben is szenvedő hipertóniás betegeknek elsősorban a microvascularis szövődmények tekintetében származott előnyük az intenzív vércukorkontrollból [775]. Más vizsgálatok azonban kimutatták, hogy a károsodott glükózanyagcsere életmódváltással vagy gyógyszeres kezeléssel való normalizálása a macrovascularis szövődmények ellen is véd [776–778], az EDIC követése újabban igazolta, hogy ez 1-es típusú diabetesesekben is igaz [779]. Közvetlen összefüggés van a macro- és microvascularis szövődmények, valamint az átlagos HbA1c- érték között, miközben nem határozható meg olyan HbA1c-határérték, amely alatt a kockázat ne csökkenne tovább [778, 780]. A diabetes kezelésének irányelvei szerint a kezeléskor az étkezés előtti plazma glükóz koncentráció (több mérés átlagaként) célértékét 6,0 mmol/l-nak (108 mg/dl-nek) határo-

ták meg, míg a glikozilált hemoglobin értékét 6,5%-nál alacsonyabbnak [168, 781]. A tiazid diuretikumoknak és a béta-blokkolóknak a glükózanyagcserere kifejtett ismert hatásai miatt ezeknek az antihypertensívumoknak a használata károsodott glükóztoleranciájú egyéneknél korábbi és intenzívebb antidiabetikus gyógyszerelést tehet szükségessé [316, 331]. A szoros glükózkontroll előnyös cardiovascularis hatásairól további információ származik majd két nagyméretű, 2-es típusú diabeteses betegekben végzett randomizált vizsgálatát befejeztével: ezek az ACCORD (www.accordtrial.org) és az ADVANCE [782] vizsgálatok, melyek emellett a szoros vérnyomáskontroll járulékos protektív hatását is tanulmányozzák.

9. A HYPERTONIA SZEKUNDER FORMÁINAK SZÜRÉSE ÉS KEZELÉSE

A felnőtt hipertóniás betegek egy kis részében a vérnyomás-emelkedés specifikus oka meghatározható. A szekunder formák egyszerű szűrése a klinikai kórtörténet, a fizikális vizsgálat és a rutin laboratóriumi vizsgálatok segítségével történhet. Ráadásul a hipertonia szekunder formájára utal a súlyos vérnyomás-emelkedés, a hipertonia hirtelen kezdete vagy romlása és a gyógyszeres kezelésre rosszul reagáló vérnyomás. Ezekben az esetekben specifikus diagnosztikai módszerek válhatnak szükségessé, ahogyan azt az alábbiak részletezik.

9.1 A veseparenchyma betegsége

A veseparenchyma betegsége a szekunder hipertonia leggyakoribb oka. A fizikális vizsgálat során a felső hasüregben észlelt kétoldali terime polycystás vesebetegségnek felel meg és hasi ultrahangvizsgálatot tesz szükségessé. A vese anatómiájának megismerésében a vesék ultrahangvizsgálata napjainkban már csaknem teljesen helyettesíti az intravénás urográfiát. Miközben ez utóbbihoz a potenciális nefrotoxikus kontrasztanyag intravénás injekciója szükséges, addig az ultrahang nem invazív és minden szüksé-

ges anatómiai adatot biztosít a vesék méretéről és alakjáról, a kéregvastagságról, a húgyvezető rendszer elzáródásáról és a vese térfoglaló folyamatairól [783]. A fehérje, a vörös- és a fehérvérsejtek kimutatása a vizeletben, valamint a szérumkreatinin-koncentráció mérése a veseparenchyma betegségeinek megfelelő szűrővizsgálatai [784, 785]. Ezeket a vizsgálatokat minden hipertóniás betegben el kell végezni (lásd a 3.4 fejezet). A veseparenchyma betegsége kizárható, ha a vizeletvizsgálat és a szérumkreatinin-koncentráció vizsgálatának eredménye ismételt meghatározásokkal is normális. A vörös- és fehérvérsejtek jelenlétére a vizelet mikroszkópos vizsgálatával kell igazolni. Ha a renalis parenchyma hipertonia szűrővizsgálatai pozitívak, a vesebetegség alapos kivizsgálásának kell azt követnie.

9.2 A renovascularis hipertonia

A renovascularis hipertonia a szekunder hipertonia második leggyakoribb oka, prevalenciája hipertóniás felnőttekben körülbelül 2%-nak bizonyult specializált centrumok adatai alapján [786]. Oka az extrarenalis artériák egyszeres vagy többszörös szűkülete, mely idős betegekben gyakran atheroscleroticus eredetű. A fibromuscularis dysplasia az összes eset maximum 25%-át teszi ki, míg fiatal felnőttekben a leggyakoribb fajta. Hirtelen kezdetű hipertonia vagy annak romlása, valamint magas, nehezen kezelhető vérnyomásértékek utalhatnak jelenlétére. Az arteria renalis szűkületének tünete az oldalisággal bíró hasi zörej, a hypokalaemia és a vesefunkció progresszív romlása. Ezek a tünetek azonban sok renovascularis hipertóniás betegben nincsenek jelen. A vese hosszanti átmérőjének ultrahangos meghatározása használható szűrőmódszerként. Az (általában az arteria renalis szűkületében diagnosztikusnak tartott) 1,5 cm-nél nagyobb különbség a két vese hossza között azonban csak a renovascularis hipertóniában szenvedő betegek 60–70%-ban mutatható ki [787]. A szinkódolt Doppler ultrahang vizsgálat gyakran képes az arteria renalis szűkületének kimuta-

tására, különösen akkor, ha az ér eredésénél helyezkedik el [788]. Emellett lehetővé teszi a rezisztencia-index meghatározását, mely prediktív lehet az angioplasztika és stentbeültetés kimenetelére nézve. Bizonyított, hogy renovascularis hypertoniában a választandó diagnosztikus módszer a vese érrendszerének a vizsgálatára a légzészinkron, háromdimenziós gadoliniumos mágneses rezonanciás angiográfia [789]. Hasonló érzékenységgű más képalkotó vizsgálati módszer a spirális számítógépes rétegvizsgálat, amelyhez azonban kontrasztanyag és viszonylag nagy dózísú röntgen-sugárzás használata szükséges. Amennyiben az arteria renalis szűkületének alapos gyanúja merül fel, intraarterialis digitális szubsztrakciós angiográfiát kell bizonyítására végezni. Még mindig ez az invazív módszer a „gold standard” az arteria renalis szűkületének kimutatásában. A vena renalis renin arányának meghatározása többszörös katéterezést igényel és invazivitását, illetve bonyolultságát nem kompenzálja elfogadható mértékű szenzitivitása vagy specificitása, így ez szűrővizsgálatként nem ajánlható.

A renovascularis hypertoniás betegek kezelése ellentmondásos a különböző kezelési módokat összehasonlító, nagyméretű, hosszú távú kimeneti vizsgálatok korlátozott száma, valamint az adott betegben a revaszkularizációs módszerekre adott vérnyomásválasz előrejelzésének nehézségei miatt [786]. A rendelkezésre álló adatok az alábbi ajánlásokat igazolják:

1. a refrakter hypertonia (azaz a vérnyomásértékek magasak maradnak legalább három gyógyszer (egyikük diuretikum) megfelelő dózísú használata ellenére) és a vesefunkció progresszív romlása a revaszkularizáció indikációját jelenti;
2. bár eltérő vélemények ismertek, napjainkban a műtéti revaszkularizációt ritkábban végzik, azt egyre inkább az angioplasztika helyettesíti [790];
3. fibromuscularis dysplasia kezelésére egyedül az angioplasztika választható, melyet magas arányú terápiás siker követ, vagyis a vérnyo-

más tartósan normalizálódik vagy csökken és a gyógyszeres kezelésre jobban reagál [787, 791]. A siker aránya kevésbé gyakori atheroscleroticus betegségben, ahol a restenosis incidenciája nagyobb [791], de a restenosis stent beültetéssel csökkenthető, így az jelenleg az atheroscleroticus eredetű renovascularis stenosisok esetén szinte mindig együtt történik az angioplasztikával;

4. Több vizsgálatban összehasonlították a gyógyszeres kezelést az angioplasztikával [792–794]; ezek metaanalízise az angioplasztika mérsékelt, de szignifikáns előnyét igazolta [795].

A módszer eredménye azonban jelentősen függ az orvos ügyességétől és a gyakorlottságától és a gyógyszeres kezelés marad a legfontosabb az atheroscleroticus eredetű renovascularis betegekben. Előnyben részesítendő módszer akkor is, amikor a vesefunkció megtartott, a vérnyomáskontroll megvalósítható, az arteria renalis szűkület nem kifejezett, vagy ha a hypertonia régóta (úm. több mint 10 éve) fennáll. Az atheroscleroticus léziók progressziójának nagy kockázata miatt azok kezelése intenzív életmódváltást, alacsony dózísú aspirint, sztatint és több antihypertensív gyógyszer együttes alkalmazását jelenti. Megfelelő dózísban tiazid diuretikumokat és kalciumantagonistát kell használni, a renin-angiotenzin rendszer blokkolójának esetleges hozzáadásával, kivéve kétoldali arteria renalis szűkületben. Ez a kezelés a renovascularis hypertoniás betegek többségének vérnyomását képes csökkenteni. A legfőbb kockázat a vesefunkció akut romlása és a szérumkreatinin emelkedése a szűkület mögötti perfúziós nyomás jelentős csökkenésének következtében. Ez gyakoribb a renin-angiotenzin rendszer blokkolójának használatakor, de általában a kezelés elhagyását követően a szérumkreatinin visszatér a korábbi értékre.

9.3 A phaeochromocytoma

A phaeochromocytoma a szekunder hypertoniás állapotok igen ritka oka

(az összes emelkedett vérnyomásértékű esetek 0,2–0,4%-a), becsült éves incidenciája 2–8/millió [796]. Lehet szerzett és öröklött. Az összes phaeochromocytoma eset kb. 70%-ában fordul elő hypertonia, mely egyenlő arányban stabil és paroxysmalis (fejfájással, izzadással, palpítatioval és elsápadással jelentkező) formájú. A diagnózis a plazma vagy a vizelet emelkedett katekolamin- (és annak metabolitjai) szintjén alapszik. Támogathatják farmakológiai tesztek, melyeknek meg kell előznie a tumor lokalizálására tervezett diagnosztikai tesztek elvégzését. A legmagasabb szenzitivitást (97–98%) elérő teszt a plazma szabadmetanefrin-szintjének mérése, együttesen a vizelet frakcionált metanefrinjeivel. Mivel azonban a plazma szabadmetanefrin-szintjének mérése a rutin diagnosztika számára nem elérhető, a vizelet frakcionált metanefrinjeinek és a vizelet katekolaminjainak mérése marad a választandó diagnosztikai módszer [797]. Nagyon magas értékek esetén további vizsgálatok nem szükségesek [798]. Másrészt, amikor a plazma- vagy a vizeletértékek csak mérsékeltén emelkedettek, a phaeochromocytoma erős klinikai gyanújának ellenére stimulációs vagy szuppressziós tesztek végezhetőek glukagon, illetve clonidin használatával, bár a biokémiai tesztek határérték eredményei esetében (ismerve a farmakológiai tesztekre adott válasz korlátozott specificitását) több klinikus előnyben részesíti a képalkotó módszerekre való közvetlen továbblépést [799]. A glukagon-tesztet csak azután szabad elvégezni, miután a beteget a-adrenoreceptor antagonistával megfelelően kezeltük, hogy megelőzzük a hormoninjekcióval kiváltott jelentős vérnyomás-emelkedést. A clonidin-szuppressziós tesztet negatívnak tartjuk, amikor a plazmakatekolaminok szintje jelentősen csökken [800].

Miután a phaeochromocytoma diagnózisa megtörtént, a tumor lokalizációja elengedhetetlen [801]. 95%-uk a mellékvesékben vagy azok környezetében található, és mivel ezek gyakran nagyméretű daganatok, ritkán ultrahanggal is kimutathatók. A legérzékenyebb módszer (98–100%)

azonban a CT és különösen a mágneses rezonanciás vizsgálat (MRI), ez utóbbi specificitása azonban alacsony (50%). A CT vagy az MRI kiegészítéseként az extraadrenalis phaeochromocytomák és a phaeochromocytomák 10%-át képező malignus phaeochromocytomák metastasisainak lokalizálásában, valamint a CT-vel vagy MRI-vel kimutatott phaeochromocytomák diagnózisának megerősítésében hasznos lehet a meta-iodobenzylguanidin használatával végzett izotópos vizsgálat. Számos familiáris betegség létezik, mely a phaeochromocytoma magasabb incidenciájával jár együtt: ilyen a multiplex endocrin neoplasia 2-es típusa (MEN2), a von Hippel-Lindau-betegség (VHL) és az 1-es típusú neurofibromatosis. A familiáris paragangliomák szintén gyakrabban fordulnak elő pheochromocytomával együtt. Így a betegeknek és családtagjaiknak ajánlott genetikai vizsgálatot javasolni, különösen akkor, ha a phaeochromocytoma veleszületett szindrómákkal társul. Napjainkig öt gén csírsejtes mutációját írták le, mely phaeochromocytomával társult familiáris betegséget okoz [802]. A végleges kezeléshez a tumor eltávolítása szükséges. Ezt megelőzően a beteget megfelelően elő kell készíteni. Ehhez alfa-adrenoreceptor-blokkoló bevezetése szükséges, majd miután ezzel megfelelő kezelést értünk el, béta-blokkolók is bevezethetők. Ezt sebészeti eltávolítás (melyet napjainkban gyakran laparoszkoós módon végeznek) követheti, de csak megfelelő folyadékpótlást követően. Ez amiatt szükséges, mivel a phaeochromocytoma hosszú ideig tartó hatásának kitéve nyomás miatti natriuresis és venoconstrictio következik be, jelentős térfogathányal.

9.4 Primer aldosteronizmus

A legutóbbi években a primer aldosteronizmus a hipertonia kezelésében az egyik legellentmondásosabb területté vált. Ennek az az oka, hogy prevalenciája a nem szelektált primer hipertóniások között a különböző vizsgálatokban 1% és 11% között változik [803, 804]. Szűrővizsgálatként a

szérum káliumszintjének meghatározását tartják fontosnak, de csak kisszámú betegnek lesz hypokalaemiája a betegség korai stádiumában [805, 806]. A primer aldosteronizmusos esetek 30%-át mellékvese adenomák okozzák, melyek nőkben gyakoribbak, gyermekekben ritkábbak. Az esetek 70%-át mellékvese hyperplasia okozza, illetve ismertek ritka okok is, mint a mellékvese carcinoma és az autoszomális dominánsan öröklődő glükokortikoidra érzékeny aldosteronizmus [806]. A vérnyomás mérsékelten vagy jelentősen emelkedett és a kezelésre rezisztens. A glükokortikoid érzékeny hipertonia fiatal életkorban, általában gyermekkorban megjelenik. Ismertek a primer aldosteronizmus phaeochromocytomával, hyperparathyreosissal és acromegáliával társult formái is. Azt javasolták [807], hogy csak azokat a betegeket kell primer aldosteronizmus irányában vizsgálni, akik nem provokált hypokalaemiások és hypertóniájuk valóban rezisztens. A betegség rezisztens hipertonia és nem provokált hypokalaemia esetén gyanítandó. Bizonyítani a fludrocortison-szuppressziós teszttel (a hormon 4 napos adása nem csökkenti a plazma aldosteronszintjét a határérték alá), valamint az aldosteron és a renin standardizált körülmények közötti mérésével lehetséges [808]. Az utóbbi években az aldosteron/renin arány mérésének irányában történt elmozdulás [809]. Idősekben és feketékben azonban az aldosteron szintje magas, a renin pedig alacsony lehet. Szintén magas az aldosteron/renin arány krónikus vesebetegségben, melyben a magas káliumszint fokozza az aldosteronfelszabadulást, és ritka genetikai mutációk esetében emelkedett aldosteronértékeket okoz. 19 vizsgálat 10 396 betegének metaanalízise az aldosteron/renin arány széles variációját igazolta. A betegek 5,5–39%-ában észleltek magas arányt, de adenomát csak a betegek 0–6,5%-ában igazoltak [810]. Az ilyen mérések hasznossága ezek alapján ellentmondásos. A mellékvesék képalkotó vizsgálatára jelenleg CT, mágneses rezonancia vizsgálat vagy radioaktív izotóppal jelölt koleszterint használó izotópos

technikák használatosak. A CT-vel vagy MRI-vel igazolt adenomák azonban hyperplasiának bizonyulhatnak. A fals pozitív eredmények valószínűleg viszonylag gyakoriak, mivel a zona glomerulosa nodularis hyperplasiájáról számolnak be még funkcionáló adenoma esetében is, illetve az észlelt adenomák gyakran nem funkcionálók lehetnek [811]. Ez tehát azt jelenti, hogy amennyiben képalkotó vizsgálat használt, azt szükséges lehet kiegészíteni a mellékvesék vénás véréből történő mintavétellel. Vannak közlemények, melyek arra utalnak, hogy ha csak nem végzik el, egyedül a CT-n alapulva a betegek 25%-ának adrenalectomiája szükségtelen [812]. A gyanított adenoma eltávolításának sebészeti módszere a laparoszkoós adrenalectomia. Sorozatos közlemények a halálozás hiányát és minimális morbiditást mutatnak átlagosan 2,6 napos posztoperatív kórházi tartózkodással. A műtétet megelőzően vagy adrenalis hyperplasia esetén aldosteronantagonista kezelés (pl. spironolacton) tanácsolt. Ez azonban mellékhatásokkal (pl. gynaecomastia) társul, mely hasznosságát csökkenti. Ilyen esetben az eplerenon jöhet számításba, bár javasolt dózisában hatása kisebb a spironolactonénál [813].

9.5 A Cushing-szindróma

A Cushing-szindróma teljes populáció <0,1%-át érinti [814]. A hipertonia nagyon gyakori, az ilyen betegek 80%-ában fordul elő, míg gyermekekben és serdülőkorúakban 50% a prevalenciája. A szindrómára általában a beteg tipikus testalkata utal. A 24 órás vizelet kortizol kiválasztás meghatározása a gyakorlat számára legfontosabb és legmegbízhatóbb diagnosztikai teszt, a 110 mmol-t (40 µg-ot) meghaladó értékek nagy valószínűséggel Cushing-szindrómára utalnak. A diagnózist megerősíti a két napos, alacsony dózisu dexamethason szuppressziós teszt (0,5 mg hat óránként, nyolc adag) vagy az egy éjszakai dexamethason-szuppressziós teszt (1 mg 23:00-kor). A kétnapos tesztben a második napon a napi 27 mmol-nál (10 µg-nál) magasabb vizeletben kivá-

lasztott kortizol Cushing-szindrómát jelez. Ugyanez igaz akkor is, ha a plazma kortizol koncentrációja 140 mmol/l-nél (5 µg/dl-nél) nagyobb reggel 8:00-kor az egy éjszakás tesztben. Normális eredmény a Cushing-szindróma lehetőségét kizárja. Újabbban a közép/késő éjszakai szérum vagy nyál kortizol meghatározását javasolták, mint a diagnózis egyszerűbb módszerét [815]. További vizsgálatok és képalkotó módszerek használata szükséges a szindróma különböző formáinak elkülönítésére.

9.6 Obstruktív alvási apnoe

Az obstruktív alvási apnoét (OAA) a légzési levegőáramlás visszatérő megszakadásai jellemzik, melyet a felső légutak alvás közben kialakuló belégzési collapsusa okoz, az oxigénszaturáció következményes csökkenésével [816]. Az elhízott betegek esetében fontos tekintetbe venni az alvási apnoét, különösen hypertóniásokban, akik a szokásos gyógyszeres kezelésre rezisztensek [736–739]. Emellett azokat a hypertóniás betegeket, akik az ambuláns vérnyomásmonitorozás során „non-dipper”-nek bizonyulnak, alvási apnoe irányában vizsgálni kell. A panaszok és a tünetek között a nappali álmoság, a károsodott koncentráció, a nem pihentető és nyugtalan alvás, az alvás közbeni fulladásérzés, a bizonyított apnoe, a nycturia, az irritabilitás és a személyiségváltozás, a csökkent libido, valamint a közlekedési balesetek nagyobb száma szerepel. Amikor gyanúja felmerül, a validált kérdőívek egyikét kell használni: ilyen az Epworth Sleepiness Scale vagy a Berlin Questionnaire. Az alváshoz társuló légzésbetegségek diagnosztikájában a poliszomnográfia marad a „gold standard”. Az apnoe-hypopnoe index (úm. az óránkénti apnoés és hypopnoés események száma) használt a szindróma meglétének és súlyosságának jellemzésére. Az 5–15 közötti apnoe-hypopnoe index enyhe apnoet jelez; a 15–30 mérsékeltet; a 30-nál több súlyos apnoét. A kezeletlen obstruktív alvási apnoe számos mechanizmuson keresztül (beleértve a szimpatikus aktivációt, az oxidatív

stresszt, a gyulladást és az endothel-funkció zavarát) közvetlen és káros hatású lehet a cardiovascularis funkcióra és szerkezetre [738]. A szindróma a hypertóniás betegek nagy részében hozzájárulhat a vérnyomás emelkedéséhez [817, 818]; a presszor hatást valószínűleg a reflexes cardiovascularis reguláció és az endothel funkció károsodása válthatja ki [819]. Elhízott betegekben a testsúlycsökkenés enyhíti a szindróma tüneteit, melyek szintén javulnak pozitív nyomású lélegeztetőeszközök használatával.

9.7 Coarctatio aortae

Az aorta coarctatioja a hypertonia ritka formája gyermekekben és fiatal felnőttekben. A diagnózis általában a fizikális vizsgálat alapján egyértelmű. Idővel folyamatossá váló mezosystolés zörej hallható a mellkas elülső részén és a hát felett is. A femoralis pulzus hiányzik vagy a radialis pulzushoz viszonyítva késik. A felső végtagon hypertóniát találunk, emellett a lábakon a vérnyomás alacsony vagy nem mérhető. Korrekció vagy stentbeültetés ellenére, különösen felnőttekben, hemodinamikai és vascularis okok következtében a hypertonia tartóssá válhat és sok betegnek folytatnia kell az anti-hypertensív terápiát.

9.8 A gyógyszerek kiváltotta hypertonia

Olyan gyógyszerek és anyagok, melyek emelhetik a vérnyomást: édesgyökér, orális kontraceptívumok, szteroidok, nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek, kokain és amfetamin, eritropoetin, cyclosporinok, tacrolimus. A beteget az anamnézis felvételekor meg kell kérdezni gyógyszereiről és az olyan gyógyszereket, melyek a vérnyomást emelhetik, szoroson monitorozni kell.

10. GONDOZÁS

(22. szövegdozoz)

A titrációs fázis során a betegeket gyakran kell vizsgálni (azaz minden 2-4. héten) annak érdekében, hogy a választott kezelési módot beállítsuk (a

gyógyszer dózisének emelése, más gyógyszer hozzáadása, dóziscsökkentés vagy a gyógyszer elvonása) az elért vérnyomásnak vagy a kialakuló mellékhatásoknak megfelelően. Ebben a fázisban a dózis titrációját és a célvérnyomás elérését segítheti, ha a beteget arra kérjük, mérje magának a vérnyomást otthon is. Amikor a kezelés célját elértük, beleértve a célvérnyomás elérését és az összes javítható kockázati tényező kontrollját, a vizitek gyakoriságát jelentékeny mértékben csökkenteni lehet. A kis cardiovascularis kockázatú és enyhe vérnyomás-emelkedésű betegeket elégséges hat havonta vizsgálni, míg a magasabb kiindulási vérnyomású vagy nagy, illetve nagyon nagy cardiovascularis kockázatú betegeket gyakrabban szükséges. Gyakori követéses vizitek szükségesek a nem farmakológiai kezelést kapó betegek esetében is, mivel

1. az ilyen típusú kezelési módok esetében a compliance alacsony [500, 584],
2. a vérnyomásválasz változó [820], és
3. ez a kezelési mód megerősítést igényel és sikertelenség esetén időben gyógyszeres kezelésre kell váltani.

A vérnyomás otthoni mérése lehetővé teszi a vizitek között eltelt idő növelését, valamint a követéses vizitek további egyszerűsítését biztosíthatják az olyan új technológiák, mint az otthoni vérnyomásmérő telefontos transzmissziója az orvosi rendelőbe, melyről kimutatták, hogy tovább javítja a beteg kezeléshez való kötődését [821]. Általánosságban azonban nem tanácsolható, hogy a követéses vizitek túlságosan hosszú intervallumokkal kövessék egymást, mivel a kezelés alapvetően függ a jó orvos-beteg kapcsolattól, melyek fenntartását a gyakori vizitek teszik lehetővé. Ha célvérnyomást hat hónapon belül nem sikerül elérni vagy a megelőzően jó kontroll megszűnik, hypertonia specialista vagy szakrendelő számára történő továbbküldést kell mérlegelni. Bár ismert, hogy ez jelentékeny nehézséggel jár, a követés előnyére válhat a szervkárosodás időszakos értékelése, mivel

22. szövegdoboz. A betegek gondozása

- A vérnyomáskontroll elérése gyakori viziteket igényel, hogy a kezelési tervet a vérnyomás-változás és a mellékhatások megjelenésének függvényében időben módosítsuk.
- Amikor a célvérnyomást elértük, a vizitek gyakoriságát jelentősen csökkenteni lehet. A vizitek között azonban túlságosan hosszú időt nem tanácsos tartani, mert az akadályozhatja a jó orvos-beteg kapcsolatot, mely alapvető fontosságú a betegcompliance-ban.
- Kis kockázattal bíró vagy 1. stádiumú hypertoniás betegeket lehet hat havonta ellenőrizni, és ezt az időtartamot rendszeres otthoni vérnyomásméréssel tovább lehet növelni. A vizitek gyakoribbak kell legyenek nagy vagy nagyon nagy kockázatú betegek esetében. Ugyanez a helyzet a nem farmakológiai módszerekkel kezelt betegek esetében, mivel az antihypertensív hatás változó és az ilyen módszerek esetében a compliance csekély.
- A követési viziteknek az a célja, hogy minden reverzibilis kockázati tényezőt kontrolláljon, mint ahogy a szervkárosodásokat is ellenőrizze. Mivel a balkamra-tömegnek és az arteria carotis falvastagságának kezelés kiváltotta változásai lassúak, nincs ok arra, hogy ezeket a vizsgálatokat egy évnél rövidebb időszakokban ismételjük meg.
- A hypertonia kezelését élethosszig kell folytatni, mivel a helyesen diagnosztizált betegekben a kezelés elhagyását általában a hypertonia visszatérte követi. A kezelés óvatos csökkentése hosszan tartó vérnyomáskontroll után kis kockázatú betegek esetében megkísérelhető, különösen akkor, ha a nem farmakológiai kezelés sikeres.

annak regressziója vagy progressziójának hiánya kedvező prognosztikailag (lásd a 4.5 fejezetet). Nem adható meg határozott idő, de hasznos arra emlékezni, hogy a vizeletben történő fehérje-kiválasztásban a kezelés kiváltotta változások heteken belül várhatók [473], míg a balkamra-hypertrophia esetében azok egy év előtt nem nyilvánvalóak, illetve lehetséges, hogy csak azt követően lesznek módosulások [357]. A helyesen hypertoniásként diagnosztizált betegek esetében a kezelés (beteg általi) elhagyását előbb vagy utóbb általában a vérnyomás kezelés előtti szintre való visszaemelkedése követi. Mindamellert hosszú vér-

nyomáskontrollt követően lehetséges megkísérelni a használt gyógyszerek számának vagy dózisának progresszív csökkentését, különösen az olyan betegek esetében, akik szigorúan betartják az életmódbeli tanácsokat. Ezt azért lehet megtenni, mivel a vérnyomáskontroll legalábbis részben visszafordíthatja a szerkezeti vascularis elváltozásokat (úm. az arteriolás remodelling), melyek strukturális alapon segítenek a vérnyomás magasabb értékeinek fenntartásában [476]. A kezelés csökkentésének kísérleteit azonban megfontoltan és a vérnyomásértékek folyamatos felügyelet mellett kell megkísérelni, lehetőség szerint otthoni monitorizálással együtt.

11. AZ IRÁNYELVEK KIVITELÉSE

Csökkenteni a különbséget a szakértők ajánlásai és az orvosi gyakorlat elégtelen vérnyomáskontrollja között

Az elsöprő erejű bizonyítékok ellenére, melyek szerint a hypertonia fő cardiovascularis kockázati tényező és a vérnyomás csökkentése igen jelentősen mérdékli a kockázatot, a több kontinensen, mint ahogy Európa több országában végzett vizsgálatok [822] következetesen azt igazolják, hogy

1. a hypertoniás betegek figyelemreméltó aránya nincs tisztában állapotával, vagy ha mégis, nem részeseül kezelésben [605, 823], és
2. a célvérnyomásértékeket ritkán érik el, függetlenül attól, hogy a kezelés javaslatát és a betegek követését specialista vagy háziorvos végzi-e [824, 825].

A systolés vérnyomáskontroll különösen ritka, és a cukorbetegségben és a nagyon nagy kockázatú betegekben javasolt alacsonyabb értékeket (<130 Hgmm) csak kivételesen érik el [825]. Ez a tény magyarázza azt, miért maradt a hypertonia világszerte és az iparosodott országokban is a cardiovascularis mortalitás és morbiditás vezető oka. Az irányelv szintén hangsúlyozza annak a kifejezett szükségességét, hogy a populáció nagyobb részére le-

hessen kiterjeszteni a hypertonia kimutatására szolgáló módszereket, és a hatékony kezelésbe jelentősen nagyobb számú beteget vonjunk be (23. szövegdoboz).

A jelenlegi irányelv célja, hogy segítsen ennek elérésében. Önmagában az irányelv elkészítése azonban nem elégséges a fenti probléma megoldására. Az alkalmazásnak folyamatosnak kell lennie, a nevelést és a számonkérést is magában foglalva.

Az irányelvek sikeres alkalmazásához az orvos-szakma koncentrált erőfeszítése szükséges, hogy annak teljes lehetőségét valóra váltsa. A módszer az egyes európai országok között különbözhet. Néhány országban a cardiovascularis betegsége prevencióját (beleértve a hypertonia kimutatását és kontrollját) az alapellátásban dolgozó háziorvosok, elhivatott ápolók és más egészségügyi dolgozók végzik, míg más országokban a specialisták és a kórházi orvosok szerepe nagyobb. Így a nemzetközi szakértőcsoport által kiadott irányelveket nemzeti szinten adaptálni kell, a helyi kulturális háttértől, a szocioökonómiai állapottól és az egészségügyi rendszer szerveződésétől függően.

23. szövegdoboz. Hogyan javítsuk a kezelés iránti compliance-t?

- Tájékoztassa a beteget a hypertonia kockázatáról és a hatékony kezelés előnyeiről
- Biztosítson egyértelmű írásos és szóbeli utasításokat a kezelésről
- Szabja a kezelési módot a beteg életmódjához és szükségleteihez
- Amennyiben lehetséges, egyszerűsítse a kezelést a napi gyógyszeres szám csökkentésével
- Vonja be a beteg társát vagy családját a kezelési tervbe és a betegséggel kapcsolatos információkba
- Használja fel a vérnyomás beteg általi otthoni mérését és viselkedési módszereket, mint például az emlékeztető rendszereket
- Fordítson nagy figyelmet a mellékhatásokra (még ha azok csak aprók is) és készüljön fel a gyógyszerek dózisának vagy típusának időben történő váltására
- Beszélje meg a beteggel a kezeléshez való kötődését és ismerje betege problémáit
- Biztosítson megbízható támogatást és megengedhető árakat

Annak az előfeltétele, hogy a jelen irányelv elősegítse a megfelelő kezelések alkalmazását a gyakorlatban és javítsa a betegek kimenetelét az, hogy a nemzeti hypertoniatársaságok és ligák széles körben elfogadják. Ennek érdekében a mostani irányelv szoros kooperációban készült a Fourth Joint Task Force of European and other Societies of Cardiovascular Disease Prevention [71] -nel. Így az ajánlások egyetértésben vannak a Fourth Joint Task Force irányelvében foglaltakkal, mely irányelv szintén 2007-ben fog megjelenni. Fontos az is, hogy mind az ESH, mind az ESC olyan társaságok platformjának részei, melyek a Joint Prevention Committee-ben a cardiovascularis betegségek prevenciójának klinikai gyakorlatban történő megvalósításban érdekeltek. A platform egyéb tagjai a következők:

- az Európai Atherosclerosis Társaság (European Atherosclerosis Society),
- az Európai Diabetes Vizsgáló Szövetség (European Association for the Study of Diabetes),
- a Nemzetközi Diabetes Szövetség – Európa (International Diabetes Federation-Europe),
- a Háziiorvoslás/Családorvoslás Európai Társasága (WONCA-Europe (European Society of General Practice/Family Medicine)),
- az Európai Szív Hálózat (European Heart Network) és
- a Magatartástudományi Orvoslás Nemzetközi Társasága (International Society of Behavioural Medicine).

Ez a társulás döntő fontosságú, mivel az általános orvosok/háziiorvosok

valószínűleg jobban elfogadják és használják az olyan irányelveket, melyek kifejlesztésében olyanok is részt vettek, akik számukra ismertek.

Az irányelvek sikeres megvalósításához szükséges az ajánlások és a gyakorlat között létező akadályok tudomásul vétele. Az első ilyen akadály az orvosok általi ismertség és elfogadottság. Az ismertséget akadályozza az orvosok által kapott irányelvek nagy száma, megsokszorozódása a túl sok tudományos társaság, helyi szerveződés és egészségbiztosító ügynökség miatt. Még az ajánlások közötti kis különbség is zavart okoz, és a gyanút csak növeli, hogy néhány irányelvet túlzott mértékben befolyásol a szakértők tudományos részrehajlása vagy a külső befolyás, például a gyógyszeripar vagy az állami és magán egészségbiztosítók részéről. Ráadásul az orvosok – helyesen – tudatában vannak annak, hogy feladatuk az egymástól oly gyakran különböző egyének kezelése, míg az irányelvek szükségszerűen általános orvosi állapotokkal foglalkoznak. Ezt a nézőpontot a 2003-as ESH-ESC irányelv [3] készítésekor alaposan megfontolták, és elfogadottságának fontos oka lehetett annak választása, hogy az széles körben informatív és csak minimálisan preskriptív legyen. Ezt a választást megismételtük a jelenlegi irányelv készítése során.

A végrehajtás akadályai nemcsak a klinikusra, hanem a betegre is vonatkoznak. Az életmódbeli változásokhoz való ragaszkodás és a több gyógyszer iránti hosszú távú compliance a legfontosabb probléma. Az életmód-változtatás túl gyakran a kioktatás tárgyának tekintett, mintsem megvalósítandó módszernek, illetve a gyógyszeres kezelés költségeihez viszonyított olcsóbb alternatívának, miközben a ma-

gatartástudomány szakértői által vezetett költséges professzionális módszerek gyakran szükségesek.

Az orvos és a beteg mellett az egészségbiztosítási rendszer maga is akadály lehet. Csakugyan, az egészségbiztosítók néha helytelenül csak néhány pár perces vizitnek tartják a hypertonia kezelését és az orvosokat ennek megfelelően fizetik. Az irányelveket gyakran a költségek csökkentéséhez szükséges eszközöknek tekintik és a támogatásokat az önkényes határértékek által kijelölt nagy kockázatú állapotokra korlátozzák. Így az egészségpolitika meghatározóit és minden, a rendszerért felelős szervezet képviselőjét be kell vonni az átfogó preventív programok kifejlesztésébe.

A Bizottság tudatában van annak a ténynek, hogy magának az irányelvnek a kibocsátása nem feltétlenül hoz eredményt, de segítséget jelenthet a bizonyítékokon alapuló preventív orvostudomány, átfogó stratégiájának részeként, az alábbi célok szolgálatában:

- konszenzust teremthet az artériás hypertonia felismerésében és kezelésében érdekelt valamennyi résztvevő között,
- az oktatás és a gyakorlati képzés alapja lehet,
- a nemzeti munkacsoportok számára mintát szolgáltat az ilyen irányelvek elfogadására és/vagy adaptálására a nemzeti egészségpolitika és a rendelkezésre álló források függvényében,
- tudományos bizonyítékokon alapuló referencia pont lehet a hypertonia kezelés legmegfelelőbb módjainak azonosításában,
- megfelelő alapja lehet az egészségügy gazdasági céljainak.

FÜGGELÉK

A munkacsoport tagjai

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

^aUniversity of Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Milan, Italy; ^bDepartment of Public Health, University Hospital, Ghent, Belgium; ^cUniversity of Glasgow, Glasgow, UK; ^dInstitute for Clinical Experimental Medicine, Prague, Czech Republic; ^eCatholic University, Leuven, Belgium; ^fUniversity La Sapienza, Policlinico Umberto I, Roma, Italy; ^gUniversity of Milano-Bicocca, San Gerardo Hospital, Milan, Italy; ^hUniversity of Manchester, Manchester, UK; ⁱUllevaal University Hospital, Oslo, Norway; ^jPharmacology Department, Hopital Europeen Georges Pompidou, Paris, France; ^kDepartment of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ^lHospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ^mDepartment of Cardiology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ⁿMedizinische Klinik, University Erlangen Nuernberg, Erlangen, Germany; ^oDept. of Pharmacology, University of Limburg in Maastricht, Maastricht, The Netherlands; ^pUniversity of Milan, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy

IRDALOM

Rövidítések az irodalomjegyzékben

CT: kontrollált vizsgálat; GL: irányelv/szakértői vélemény; MA: metaanalízis; OS: obszervációs vizsgálat; RT: randomizált vizsgálat; RV: összefoglaló

- 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/bhf/hprg. 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, Vasan 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, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; **289**:2363–2369. OS
- 20 Ezzati M, Lopez 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, Ekbohm 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, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; **13**:392–400. OS
- 25 Benetos A, Safar M, Rudnichi 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, Girerd 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 Vasan 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 Vasan 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 Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; **345**:1291–1297. OS
- 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, Borgioli 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, Pyörälä 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, Pyörälä 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, Pyörälä 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, Dahlöf 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, Schoutens 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, Dahlöf 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, Dahlöf 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, Dahlöf 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, Rudnicki 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, Rulope 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, Everrett 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, Massetti 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, Omboni S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, Hoogma RP. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001; **19**:1755–1763. OS
- 78 Mancia G, Omboni S, 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, Omboni S, Hennig M, Zanchetti A. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic an 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 antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1997; **15**:1493–1502. OS
- 81 Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Porcellati C, Rappelli A, Salvetti A, Trimarco B. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; **95**:1464–1470. OS
- 82 Fagard 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, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001; **19**:1981–1989. OS
- 85 Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano 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 I, 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, De Buyzere 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, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; **8**:311–315. OS
- 101 Staessen 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, Turkay C, Korkmaz L. Circadian variation in circulating platelet aggregates. *Ann Med* 1989; **21**:429–433. OS
- 119 Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; **11**: 1133–1137. OS
- 120 Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; **102**:1536–1541. OS
- 121 Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit* 1996; **1**:3–11. OS
- 122 Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Quarti-Treviso 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, Hrasfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; **259**: 225–228. OS
- 130 Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998; **31**:1185–1189. OS
- 131 Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, Gregorini L, Zanchetti A. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; **2**:695–698. OS
- 132 Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987; **9**:209–215. OS
- 133 Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; **47**: 846–853. OS
- 134 Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsumi 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 GP, 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 prehypertensive 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):1168–1171. 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: pathophysiological 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, Fetics 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 Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Piorri 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, Vasan 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, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S, HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; **286**:421–426. OS
- 182 Wachtell K, Ibsen H, Olsen 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 Velthuisen 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, Dahlöf B, LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; **292**: 2343–2349. OS
- 196 Fagard 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, Rolnitzky 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 Muesan 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, Rizzon 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, Dahlöf 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, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; **39**:10–15. OS
- 231 Park 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, Muesan 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, Muesan 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, Drueke 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, Kollock R, Laroche 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, Bharath 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; **34**: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, Ekblom 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, Deruyttere M, De Schaepestryver 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, Dollery 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, Wiysonge 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, Hjalmarson 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 antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; **292**:2217–2225. RT
- 306 The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004; **351**:2058–2068. RT
- 307 Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A, SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; **21**:875–886. RT
- 308 Brenner 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, Syvertsen 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, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; **356**:366–372. RT
- 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, Mancia 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 (JMIB-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 Dahlof 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, Mancia 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 Dahlof 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, Hammersen 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, Dahlof 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, Mancia 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, Klinger 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, Hayward 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, Muiesan 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, Dahlof B. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001; **104**:1248–1254. RT
- 352 Zanchetti A, Ruilope 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, Muiesan ML, Reid J, Salvetti A, Tang R, Hennig M, Baurecht H, Parati G, Mancia 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 Thurmman 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, Muller-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 Dahlof 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, Dahlof B, Gerdtz 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, Hitznerberger G, Battegay 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 Dahlof 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 1.5 mg versus enalapril 20 mg; the LIVE study. *J Hypertens* 2000; **18**:1465–1475. RT
- 364 Muesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; **13**:1091–1095. OS
- 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, Muesan 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, Wiinberg 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, Dahlof B, Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003; **108**:684–690. RT
- 371 Schneider 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, Dahlof 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, Hornestam B, Dahlof 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 angiotensin II receptor blockade: the VALUE-trial. *J Hypertens* 2006; **24**:S3 (abstract). RT
- 379 Vermes 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, Poo 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, Dahlof 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 Disertori M, Latini R, Maggioni AP, Delise P, Di Pasquale G, Franzosi MG, 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 PREVEND IT Investigators; PREVEND IT Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria. *Stroke* 2005; **36**:649–653. RT
- 389 Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; **103**:1721–1726. RT
- 390 Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancina G, Ventura A, Baggio G, Sampietri L, Rubba P, Sperti G, Magni A, on behalf of PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS—a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; **35**:2807–2812. RT
- 391 Simon A, Gariépy J, Moyse 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, Crijs 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, Schnaper HW, Sowers JR, Bond MG. Final outcome results of the Multicenter Isradipine 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, Mancina 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, McEnery 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, Girerd 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, Perticucci E, Chakarski IN, Leonardi 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, Scherthaner 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-lordache 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, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; **345**:870–878. RT
- 436 Schjoedt 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, Wheeldon 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, Moiseev 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, Amouyel 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **361**:117–124. RT
- 447 Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**:597–601. RT
- 448 Mogensen 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 double-blind, 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, Bougoinne 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, Wolfenbutter BH, Zinman B, HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; **286**:1882–1885. RT
- 463 Pfeiffer 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, Lanus 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, Norgiolini S, Bracco C, Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; **43**:963–969. OS
- 470 Almgren T, Willemssen O, Samuelsson O, Himmelmann A, Rosengren A, Anderson 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, Waeber B, Wedel H, HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; **21**:797–804. CT
- 482 Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med Journal* 1999; **318**:1730–1737. MA
- 483 Shekelle 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, Wilhelmsen 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, Wagoner G, Ruilope LM, INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003; **41**:431–436. RT
- 494 Ambrosioni E. Pharmacoeconomic challenges in disease management of hypertension. *J Hypertens* 2001; **19** (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 Primates 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, Dom 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 JJ. 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. Baroreflex 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: meta-regression 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 metaanalysis 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 50 g 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 TOHP 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-Smolter 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 activity 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, Opail S, Wedel H, Aurup P, Edelman JM, Snapinn S, For the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; **20**: 1879–1886. RT
- 570 Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, Coca A, Ekman S, Giererd 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 in patients 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, Garredts 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, Waeber B, Zannad F. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005; **14**:196–209. RV
- 584 Waeber 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 Helderman 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, Mancina 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 Mancina 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-Menus 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, Mancina 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-Pedersen 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, Rudytmoko 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, Curhan 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**:1111–1115. 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, Dudgate M. Cerebrovascular disease associated with the use of oral contraceptives: a review of the English-language literature. *Ann Intern Med* 1970; **72**:111–121. RV
- 648 Han W-S, Ray J, Wai 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, Mohlajee 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, Colanelli 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 Göteborg, 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, Stampfer 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 10.1002/14658688.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 >15 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 IJ, 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 IJ, 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, Hradec J, Mazzotta G, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A, Trappe H-J, Dean V, Pourmeyrol-Jumeau D. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; **24**:761–781. GL
- 677 Moutquin J-M, Garner 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 Iperensione 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, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertension* 1999; **12**:541–547. OS
- 689 The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; **359**:1877–1890. RT
- 690 Paradisi G, Biaggi A, Savone R, Ianniello F, Tomei C, Caforio L, Caruso A. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**:1233–1238. OS
- 691 Wilson 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 Mulè G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongioli R, Mezzatesta G, Andronico G, Cerasola G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005; **257**:503–513. OS
- 698 Leoncini G, Ratto E, Viazi F, Vaccaro V, Parodi D, Parodi A, Falqui V, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J Intern Med* 2005; **257**:454–460. OS
- 699 Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Leonetti G, Magrini F, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004; **22**:1991–1998. OS
- 700 Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino 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 Hypertens* 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 Hypertens* 2005; **23**:875–882. OS
- 704 Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A, Kamitani A. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2005; **44**:1232–1238. OS
- 705 Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005; **23**:1589–1595. OS
- 706 Pepys 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 Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, Reid J Van, Zwieter PA. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 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, Ilanneperikka 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, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S, Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; **142**:611–619. RT
- 715 Pischon T, Sharma 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 Hypertens* 1998; **11**:1258–1265. RV
- 717 Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen 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 Abuissa 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 Hypertens* 2004; **22**:2253–2261. RV
- 724 Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-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, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw 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, Golay 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, Golay A, Sjostrom L, Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; **353**:2121–2134. RT
- 730 Pi-Sunyer 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 extracardiac 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, Mancia G. Sleep apnoea and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; **11**:201–214. RV
- 738 Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-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, Allemann Y, Jordan J, Engeli S, Liebeskind U, Luft FC, Eckert S, Hansky B, Kival 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: Balckwell 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 DG. 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, Schneck 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, Sillese 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-Levonas 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, Dahlöf B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; **20**:2301–2307. CT
- 765 Diener 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, Pyörälä 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 Köler 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 Krumpe W, Blum U, Schwertfeger E, Flügel P, Höllstin F, Schollmeyer P, Rump LC. Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996; **50**:1288–1292. OS
- 789 Vasbinder BGC, Nelemans PJ, Kessels AGH, Kroon AA, De Leeuw PW, van Engelshoven 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, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003; **114**:44–50. MA
- 796 Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann 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**:356–368. RV
- 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, Simcic 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, Vidt 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 adrenal 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; **i**:399–402. RT
- 821 Port K, Palm K, Viigimaa M. Daily usage and efficiency of remote home monitoring in hypertensive patients over a one-year period. *J Telemed Telecare* 2005; **11 (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 prevention? *J Hypertens* 2003; **21**:1199–1205. OS
- 825 Mancia G, Ambrosioni E, Agabiti-Rosei E, Leonetti G, Trimarco B, Volpe M. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the ForLife study. *J Hypertens* 2005; **23**:1575–1581. OS