

K POSLEDNÝM ODPORÚČANÝM CIEĽOVÝM HODNOTÁM KRVNÉHO TLAKU

To the new recommendations of the blood pressure targets according the last guidelines

Andrej DUKÁT¹, Fedor ŠIMKO², Juraj PAYER¹, Ján KYSELOVIČ¹, Peter MINÁRIK³, Marián BERNADIČ², Peter JACKULIAK¹

¹V. interná klinika LF UK a UNB v Bratislave, prednosta prof. MUDr. J. Payer, CSc., MPH, FRCP, FEFIM

²Ústav patologickej fyziológie LF UK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. F. Šimko, PhD., FRCP

³Interná klinika FN a UKF v Nitre, prednosta doc. MUDr. I. Vaňo, PhD.

Abstrakt

ESC (European Society of Cardiology) v septembri 2024 a ESH (European Society of Hypertension) v júni 2023 vo svojich posledných rozšírených a inovovaných odporúčaníach priniesli niektoré zmeny na základe publikovaných posledných výsledkov medicíny dôkazov (EBM).

V predloženej príspevku autori predkladajú komentár k najnovším odporúčaným zmenám v kontexte publikovaných posledných odporúčaní ACC/AHA (American College of Cardiology/ American Heart Association) a ADA (American Diabetes Association) z roku 2023 (tab. 3, obr. 1, lit. 46). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: krvný tlak, medicína dôkazov, odporúčania odborných spoločností.

Lek Obz 2025, 74 (2): 54-58

Abstract

ESC (European Society of Cardiology) in September 2024 and ESH (European Society of Hypertension) in June 2023 released expanded and updated guidelines reflecting new insights from evidence-based medicine. In this paper, the authors provide commentary on these updates, considering them in the context of the 2023 guidelines issued by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), and the American Diabetes Association (ADA) (Tab. 3, Fig. 1, Ref. 46). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: blood pressure, Evidence-based medicine, Guidelines-scientific associations.

Lek Obz 2025, 74 (2): 54-58

Úvod

Posledné obdobie je charakterizované rýchlymi zmenami publikovanými v klinických odporúčaníach relevantných vedeckých spoločností v otázke pohľadu na základnú hemodynamickú charakteristiku človeka – krvný tlak. Ako to bolo aj v minulosti, niektoré pohľady Európy a Ameriky sa v ich stanoviskách v niektorých charakteristikách aj odlišujú (1 – 8). Je preto užitočné pozastaviť sa pri ich záveroch, pretože sa kriticky týkajú našej bežnej každodennej klinickej praxe (9 – 10).

Nová definícia cieľových hodnôt krvného tlaku

Inovované posledné odporúčania na poslednom kongrese ESC v Londýne obdobne ako v minulosti definujú hypertenziu ako systolický krvný tlak rovný alebo vyšší ako 140 mm Hg a diastolický krvný tlak \geq 90 mm Hg. V guidelines sa objavuje nová kategória hodnôt krvného tlaku – zvýšený krvný tlak. Tento je definovaný ako systolický krvný tlak v rozmedzí 120 – 139 mm Hg a diastolický krvný tlak v rozmedzí 70 – 89 mm Hg a hodnotenia kardiovaskulárneho rizika odporúčajú

preto upraviť v súlade s tým aj terapiu (predovšetkým na cieľové hodnoty krvného tlaku na najmenej 130/80 mm Hg. Uvedené guidelines prinášajú aj nové odporúčania na zmenu štýlu života, vrátane telesnej záťaže, suplementácie draslíka a tiež renálnu denerváciu na liečbu pri niektorých klinických stavoch (1).

Tri klinické kategórie krvného tlaku

Guidelines dnes rozoznávajú a klasifikujú 3 kategórie krvného tlaku, ktoré sú uvedené v prehľade v tabuľke 1. V tabuľke 2 je uvedený prehľad, ako sa vyvíjali odporúčané cieľové hodnoty krvného tlaku u pacientov s diabetes mellitus počas obdobia posledných rokov. V tabuľke 3 je napokon uvedený prehľad najdôležitejších štúdií u nich v medicíne dôkazov.

Tabuľka 1. Súčasná klasifikácia krvného tlaku v mm Hg podľa ESC (2024), eClinicalMedicine.

Nezvýšený krvný tlak	(< 120/70)
Zvýšený krvný tlak	(120 - 139/70 - 89)
Hypertenzia	(≥ 140/90)

Tabuľka 2. Prehľad cieľových hodnôt kauzálneho krvného tlaku u diabetikov podľa rôznych guidelines za obdobie posledných 5 rokov (v mm Hg).

Publi- kované	Rok	Cieľová skupina pacientov	Prahový TK	Cieľový TK
ESC/ESH	2018	celková populácia	≥ 140/90	< 140/90
ESC/ESH	2018	diabetes mellitus	≥ 140/90	120/70 ≤ denný ≤ 130/80
NICE	2019	celková populácia	≥ 140/90	<140/90
NICE	2019	diabetes mellitus	≥ 140/90	<140/90
ESC/EASD	2019	diabetes mellitus	≥ 140/90	120/70 ≤ denný ≤ 130/80
ADA	2022	diabetes mellitus	≥ 140/90	< 140/90
ADA DM	2022	diabetes s ↑KV rizi- kom	≥ 140/90	< 130/80
ESH	2023	celková populácia	≥ 140/90	< 130/80 (vek 18 - 64)
				< 140/80 (vek 65 - 79)
				TKs 140 - 150 (> 80)
ESH	2023	diabetes mellitus	≥ 140/90	< 130/80
ESC	2024	diabetes mellitus	≥ 139/89	< 120/70

ESC = Európska kardiologická spoločnosť, EHS = Európska hypertenziologická spoločnosť, NICE = Národný inštitút pre zdravie a starostlivosť, EASD = Európska asociácia pre štúdium diabetu, KV = kardiovaskulárny

Dôraz sa kladie viac na meranie krvného tlaku mimo zdravotníckeho zariadenia ako na klinické meranie krvného tlaku, ktoré sa tiež naďalej používa v klinickej praxi. U všetkých pacientov v kategórii hypertenzia je indikácia na liečbu, kým novej kategórii zvýšeného krvného tlaku je potrebné u danej osoby stratifikovať kardiovaskulárne riziko pred rozhodnutím o liečbe (11, 12). Pacientov v kategórii zvýšeného krvného tlaku, ktorí majú mierne, alebo závažné obličkové ochorenie, prítomné kardiovaskulárne ochorenie, diabetes mellitus, alebo hyperlipoproteinémiu, je potrebné považovať za rizikových pacientov, u ktorých je kardiovaskulárne riziko fatálnej udalosti 10 % a viac v priebehu nasledujúcich 10 rokov (13 - 16). U nich je potrebná intervencia v zmysle zmeny štýlu života a farmakoterapia. Guidelines uvádza potrebu rozpoznať v kategórii zvýšený krvný tlak v noci. Keďže existujú aj ďalšie podskupiny rôznych pacientov so zvýšeným rizikom rozvoja kardiovaskulárneho ochorenia, bude benefit pri ich intenzívnej liečbe

skôr, než ich krvný tlak dosiahne „tradičné prahové hodnoty“ (2, 16 - 17).

Tabuľka 3. EBM základných štúdií pre liečbu pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus.

RCT štúdie	Pacienti	Doba sledovania	Cieľové hodnoty	
			u aktívnych	u kontrol
UKPDS	1148	medián 8,4 roka	144/82 (cieľ 150/85)	154/87 (cieľ < 180/105)
HOT	18 790	priemer 3,8 roka	TKd 81,1 (cieľ ≤ 80)	TKd 85,2 (cieľ ≤ 90)
			83,2 (cieľ ≤ 85)	
ADVANCE	11 140	priemer 4,3 roka	136/73 mm Hg	140/73 mm Hg
INVEST	6 400	16 893 pac/ rokov	TKs 121/5 (< 130)	TKs 146,1 (kat ≥ 140)
			131,2 (130 - 140)	
ACCORD-BP	4 733	priemer 4,7 roka	119,3/64,4 (cieľ < 120)	135/70,5 (130 - 40)
SPRINT vhodní	1284	priemer 4,5 roka	TKs 120,1 (cieľ < 120)	TKs 133,5 (cieľ < 140)

TKs = systolický krvný tlak, TKd = diastolický krvný tlak

Zrejme najdôležitejšou zmenou v kategórii „v odporúčanom znížení cieľových hodnôt“ je skutočnosť, že na základe klinických údajov nižšie hodnoty krvných tlakov vedú k nižšiemu výskytu kardiovaskulárnych príhod (1, 18). Preto nové cieľové hodnoty krvného tlaku v rozmedzí 120 - 129 mm Hg je u väčšiny pacientov potrebné dosiahnuť antihypertenzívnou liečbou. Predchádzajúce odporúčania vo všeobecnosti odporúčali liečbou dosiahnuť cieľové hodnoty tlaku menej než 140/90 mm Hg a až po dosiahnutí tejto hodnoty sa snažiť liečbou dosiahnuť 130/80 mm Hg (teda postup v dvoch krokoch). Hoci v klinike sú dôkazy, ktoré potvrdili fakt, že intenzívna liečba viac znižuje kardiovaskulárne závažné príhody v celom spektre vhodných pacientov, existuje aj otázka tolerancie k liečbe (napr. ortostatická hypotenzia u osôb starších ako 85 rokov s krehkosťou (frailty) a ich limitovaným očakávaním dožitia). U týchto pacientov je potrebné pri úvahe o cieľových hodnotách dosiahnuť rozumné rozhodovanie.

Nové odporúčania sa v tomto kontexte viac priblížili k americkým odporúčaniam. Týmto sa znížili viaceré mätúce diskrepancie a je aj väčší všeobecný konsenzus vo svetovom meradle. Obe spoločnosti teraz odporúčajú dosiahnuť cieľové hodnoty pod 130/80 mm Hg, ktoré sú vhodné pre väčšinu pacientov.

Upravené odporúčania sa týkajú aj oblasti zmeny štýlu života týchto pacientov. V súčasnosti sa odporúča 75 minút intenzívneho aeróbného zaťaženia do týždňa. Je to rozdiel ako v minulosti odporúčaných najmenej 2,5 hodiny týždenne miernej intenzity zaťaženia. Možné je doplnenie nízkej až miernej intenzity dynamického izometrického rezistentného tréningu 2- až 3-krát týždenne. U pacientov s hypertenziou bez prítomného

mierneho, alebo závažnejšieho funkčného postihnutia obličiek sa odporúča substitúciou zvýšiť príjem draslíka so soľou v ich diéte (bohatej na ovocie a zeleninu).

Prvý raz sa v odporúčaní objavuje aj časť o *renálnej denervácii* v liečbe hypertenzie u pacientov s rezistentnou hypertenziou nekontrolovanou ani trojkombináciou antihypertenzív. Keďže v literatúre ešte nie je dostatok údajov o dlhodobom vplyve na kardiovaskulárne závažné príhody, neodporúča sa ani pre pacientov so zhoršením obličkovej funkcie a pri sekundárnych formách hypertenzie (1 – 2). Racionálnou súčasťou odporúčaní je aj časť, ktorá zahrnuje pacientov s krehkosťou (*frailty*), pacientov vo veku nad 85 rokov, pretože vyžadujú úplne personalizovaný prístup. Americké odporúčania nemajú cut-off a cieľové hodnoty pri menej než 130/80 mm Hg. Otáznym zostáva aj hodnotenie stanoveného kardiovaskulárneho rizika u osôb s tlakom 130 – 135 mm Hg (aj keď je to uvedené v texte guidelines). Niekedy je jednoduchosť odporúčaní v klinike výhodná. Ukazuje sa však, že nové guidelines nevenujú dostatočnú pozornosť adherencii a non-adherencii k liečbe hypertenzie, ktorá tvorí významnú súčasť terapie hypertenzie.

Európske odporúčania pre hypertenziu jasne zdôraznili potrebu monitorovania krvného tlaku, význam nočných hodnôt krvného tlaku, prítomnosť komorbidít a novo definovali skutočnú rezistentnú hypertenziu (*true resistant hypertension*). Skutočná/pravá rezistentná hypertenzia je definovaná ako systolický krvný tlak ≥ 140 mm Hg, alebo diastolický krvný tlak ≥ 90 mm Hg za prítomnosti nasledovných stavov: maximálne odporúčané a tolerované dávky troch antihypertenzív, ktoré obsahujú ACE-inhibítor, alebo AT-1 blokátor, blokátor kalciových kanálov a tiazidové diuretikum, neadekvátna kontrola krvného tlaku potvrdená ambulantným (preferovaným), alebo domácim meraním krvného tlaku a rôznymi stavmi pseudorezistentnej hypertenzie (obzvlášť pri neadherencii na medikamentóznou liečbu) a vylúčenou sekundárnej hypertenziou. Pri situácii sa môže použiť v liečbe rezistentnej hypertenzie dva možné prístupy: u pacientov, ktorí nemajú obličkové poškodenie ($GFR > 40$ ml/min), renálna denervácia (EBM : IIB).

U pacientov s obličkovým ochorením kombinácia diuretík (chlórtalidon s kľúčovým diuretikom). Napriek všetkému uvedenému je základ – meranie krvného tlaku a realita v tejto oblasti je úplne nedostatočná, vrátane komerčne dostupných meračov. Pritom je jasné, že táto otázka má podstatný význam (4 – 5, 18). Ak pacient bude mať cieľové hodnoty krvného tlaku 140/90 mm Hg, možno dosiahnuť prevenciu 60 % závažných príhod v súvislosti s hypertenziou. Ak bude mať systolický krvný tlak 130 mm Hg, prevencia závažných príhod bude predstavovať 75 – 80 %. Bez vzájomnej interakcie lekár – pacient však implementácia nie je v klinickej praxi možná.

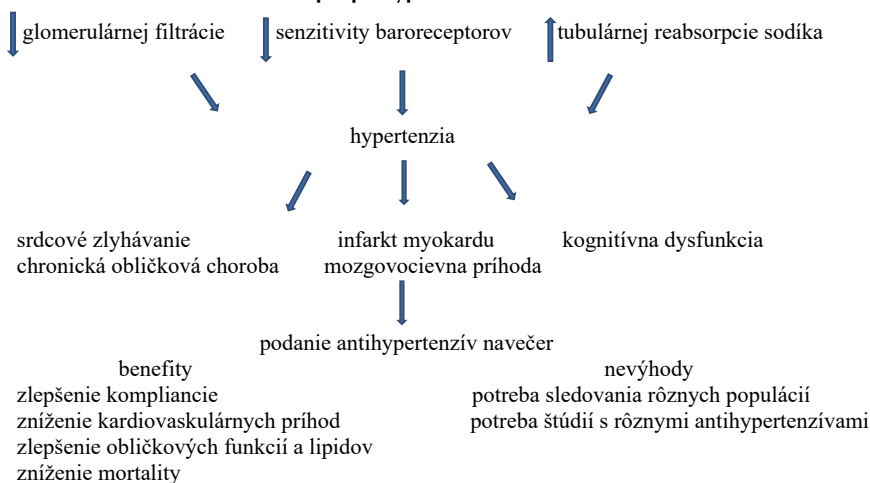
Stále pertraktovanejšou otázkou pri terapeutickej interakcii s hypertenzným pacientom je aplikácia liečby v súlade s rešpektovaním fyziologických 24 hodín rytmov, predovšetkým vo vzťahu k deju spánku a bdenia.

Cirkadiánne rytmy rozličných fyziologických funkcií sú determinované vzájomnými interakciami aktivujúcich a tlmiacich neurohumorálnych mechanizmov. Chronoterapia znamená optimalizáciu terapie v súlade s dennými rytmi (19 – 22). Pacienti s oslabeným poklesom krvného tlaku počas obdobia spánku – non-dipper alebo dokonca s relatívnym vzostupom nočného tlaku v porovnaní s denným sú zvýšene ohrození kardiovaskulárnymi udalosťami (23 – 26).

Viacere prospektívne klinické štúdie ukázali, že systolický tlak počas spánku je významnejší prediktor kardiovaskulárneho rizika ako priemerný 24 hodinový tlak (27 – 29). Medzi priekopníkov využitia chronoterapeutického prístupu patrí španielsky kardiológ Hermida, ktorý v monocentrickej štúdii MAPAC a multicentrickej štúdii Hygia Chronoterapy Trial ukázal, že časovanie terapie nielen zlepšuje celodennú kontrolu tlaku, znižuje nočný tlak a zabezpečuje adekvátny pokles systolického tlaku počas spánku, ale významne redukuje kardiovaskulárne udalosti (30 – 32). Hygia Chronoterapy Trial zahrnul vyše 19 000, ktorých medián sledovania bol 6,3 roka. Posun časovania celej antihypertenzívnej terapie (1 a viac antihypertenzív) z času po prebudení do obdobia pred spaním pozoruhodne redukoval kompozitný endpoint kardiovaskulárne udalostí, aj jednotlivé jeho súčasti vrátane celkovej mortality. Zníženie systolického tlaku počas spánku a redukcia non-dippingu sa zdajú principiálnymi faktormi deklarovaného úspechu (32, 33), pričom systolický tlak počas spánku a jeho dostatočný pokles v porovnaní s nočným sa zdajú byť najdôležitejšou veličinou narušenej hemodynamiky (33, 34). Treba zdôrazniť, že ide o tlak počas spánku a nie nočný tlak („asleep BP“ nie „night-time BP“) (34). Podobné výsledky sa dosiahli aj retrográdnou analýzou viacerých predchádzajúcich antihypertenzívnych štúdií. V rozpore s týmito výsledkami štúdie TIME a BedMed-Frail nedokázali významný benefit večernej terapie (35 – 37). Treba však zdôrazniť, že tieto štúdie boli podstatne inak dizajnované aj realizované v zmysle nepoužitia 48-hodinového (a ani len 24-hodinového) sledovania tlaku, neprihliadali na chronoterapeutický prístup „spánok – bdenie“ ale rigoróznym prístupom „ráno a večer“, nedostatočnej selekcie pacientov a prakticky chýbajúcej kontroly hemodynamických zmien v dôsledku terapie (24, 34). Spomenuté diskrepancie spomaľujú implementáciu chronoterapeutického prístupu do medzinárodných odporúčaní. Na druhej strane lekári, ktorí realizujú klinické ambulantné monitorovania krvného tlaku v klinickej praxi, vidia možný benefit pri rozdelení podania antihypertenzív do dvoch časových období (ráno a večer) (38 – 41). U pacientov s dobrou komplianciou k liečbe rozdelenie liekov v čase môže byť benefitom. Na druhej strane sa ukázalo, že pravidelné užívanie liekov (presne v určitej dobe dňa) vie významne zlepšiť adherenciu k antihypertenzívnej liečbe (42, 43). Schematické znázornenie princípu chronofarmakoterapie pri hypertenzii je na obrázku 1.

K cieľovým hodnotám pri liečbe podskupiny pacientov s vysokým pripočítateľným rizikom patrí aj diabetes

Obrázok 1. Schematické znázornenie chronofarmakoterapie pri hypertenzii.



mellitus (44). ADA vo vlnajších odporúčaníach Standards of Care in Diabetes sa venovala aj k otázke hodnôt krvného tlaku u pacientov s diabetes mellitus. Viedol k tomu fakt, že viac ako 100 miliónov Američanov trpí na diabetes mellitus, alebo prediabetes. Nové štandardy v liečbe diabetes mellitus tu odporúčajú cieľové hodnoty do 130/80 mm Hg (+LDL-cholesterol pod 70 mg/dl, alebo nie viac ako 55 mg/dl) v závislosti od individuálne pripočítateľného kardiovaskulárneho rizika. U pacientov s týmto ochorením ide aj o polymorbiditu, takže nejde iba o samotný problém glukózy. Zdôrazňuje sa potreba udržania požadovanej telesnej hmotnosti (BMI), keďže prevažná väčšina pacientov s diabetes mellitus má obezitu, alebo nadhmotnosť. Ide o novo-diagnostikovaný problém kardio-renálno-metabolického syndrómu v tejto skupine pacientov (45, 46) a napokon aj riziko vzniku periférneho artériového ochorenia na prevenciu amputácií.

Metaanalýza uvedených trialov ukázala, že prediktorom benefity u diabetikov je dosiahnutie cieľových hodnôt systolického tlaku v rozmedzí 130 – 140 mm Hg (2, 15). Opatrnosť vyžadujú dosiahnuté hodnoty pod 120/70 mm Hg, kedy sa pozoruje vyšší výskyt nežiaducich príhod (44). Týmto hodnotám sa treba v klinickej praxi pri liečbe vyhnúť.

Záver

Za posledné obdobie rokov 1990 – 2019 sa na svete zdvojnásobil výskyt hypertenzie. Dôsledky pre zdravie všetkých populácií vo svete sa preto neustále zvyšujú. Napriek všeobecne známym a dostupným guidelines je diagnostika aj manažment pacientov s touto častou kardiovaskulárnou patológiou neuspokojivá. Na skvalitnenie manažmentu hypertenzie je potrebné zlepšiť spoluprácu medzi lekármi, pacientmi a systémom zdravotných poisťovní. Iba tak možno významnejšie znížiť negatívny dopad hypertenzie ako dominantného rizikového faktora, na ktorý upozornila ešte základná Framinghamská štúdia už pred trištvrte storočím!

Zvýšený krvný tlak je jedným z najdôležitejších modifikovateľných rizikových faktorov nielen pre vznik zá-

važných kardiovaskulárnych príhod, ale aj kardiovaskulárnej aj celkovej mortality. Zlepšenie tejto nepriaznivej prognózy možno dosiahnuť zmenami v štýle života a farmakologickou liečbou. Pretože krvný tlak je dynamický vitálny znak a má okrem variability aj svoj biologický rytmus, manažment krvného tlaku nebude záležať iba na dosiahnutí cieľových hodnôt, ako sú postulované v odporúčaníach, ale aj rešpektovanie chronofarmakoterapie a stupňa redukcie tlaku pri konkrétnych patologických alteráciách vo vzťahu k závažnosti hypertenzie, veku a prognóze pacienta následkom sprievodných ochorení. Nové terapeutické stratégie a princípy terapie hypertenznej choroby preto zostávajú v centre medicínskeho záujmu a celej spoločnosti.*

*Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Autori publikácie vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. McEVOY JW, McCARTHY CP, BRUNO RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024, 45 (38): 3912 – 4018. Doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178.
2. MANCIA G, KREUTZ R, BRUNSTRÖM M, et al. 2023. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023, 41: 1874 – 2071.
3. CHÓBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure JNC-7. *Hypertension* 2003, 42: 1206 – 1252.
4. ACC/AHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension* 2017, 71: e13 – e115.
5. HYPERTENSION IN ADULTS: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2022: 47.
6. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes 2022. *Diabetes Care* 2022, 45 (Suppl 1): S144 – S174.
7. COSENTINO F, GRANT PJ, ABOYANS V, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020, 41: 255 – 323.

8. UNGER T, BORGHI C, CHARCHAR F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020, 75: 1334 – 1357.
9. DUKÁT A, JACKULIAK P, PAYER J. Nové odporúčania artériovej hypertenzie a cieľové hodnoty krvného tlaku pre diabetes mellitus 2. typu. *Forum Diab* 2024, 13 (1).
10. DUKÁT A, PAYER J, ŠIMKO F. Hypertenzia u žien. *Lek Obzor* 2024, 73: 128 – 132.
11. LAX MR, MORRIS JK, WALD NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009, 338: b1665. DOI: 10.1136/bmj.b1665.
12. WRIGHT JT, WILLIAMSON JD, WHELTON PK, et al. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015, 373: 2103 – 2116.
13. BLOM K, BAKER B, HOW M, et al. Hypertension Analysis of Stress Reduction Using Mindfulness Meditation and Yoga: Results from the Harmony Randomised Clinical Trial. *Am J Hypertens* 2014, 27: 122 – 129.
14. BAKRIS G. Time in Therapeutic Range: Redefining „Optimal“ Blood Pressure Control. *J Am Coll Cardiol* 2021, 77: 1300 – 1301.
15. WANG N, HARRIS K, HAMET P, et al. Cumulative Systolic Blood Pressure Load and Cardiovascular Risk in Patients With Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2022, 80: 1147 – 1155.
16. GAŠPAR Ľ, DUKÁT A, SABAKA P, et al. Prognostický význam nočnej hypertenzie. *Via Pract* 2016, 13: 142 – 143.
17. BOWLES NP, THOSAR SS, HERZIG MX, SHEA SA. Chronotherapy for hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2018, 20: 97.
18. NAGARAJAN N, TOWNSEND RR. Time in therapeutic range: timely in hypertension therapeutics? *J Hum Hypert* 2023, 37: 244 – 247.
19. SIMKO F, BAKA T. Chronotherapy of cardiovascular pathologies: a hopeful strategy. *Therap Adv Chron Dis* 2022, 13: 1 – 3. DOI: 10.1177/2040623221092372.
20. SIMKO F, PECHANOVA O. Potential roles of melatonin and chronotherapy among the new trends in hypertension treatment. *J Pineal Res* 2009, 47 (2): 127 – 133. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00697.
21. SIMKO F, BAKA T. Chronotherapy as a potential approach to hypertensive patients with elevated heart rate? *Br J Clin Pharmacol* 2019, 85 (8): 1861 – 1862. DOI: 10.1111/bcp.14020.
22. SIMKO F, BAKA T, PAULIS L, REITER RJ. Elevated heart rate and nondipping heart rate as potential targets for melatonin: A review. *J Pineal Res* 2016, 61 (2): 127 – 137. DOI: 10.1111/jpi.12348.
23. SIMKO F, PECHANOVA O. Potential roles of melatonin and chronotherapy among the new trends in hypertension treatment. *J Pineal Res* 2009, 47 (2): 127 – 133. DOI: 10.1111/j.1600.
24. BAKA T, ROJO-WISSAR, SIMKO F. Considering chronotype to improve hypertension management. *e-Clin Med* 2024, 75: 102768. Doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102768.
25. SIMKO F, BAKA T. Chronotherapy as a potential approach to hypertensive patients with elevated heart rate? *Br J Clin Pharmacol* 2019, 85 (8): 1861 – 1862. DOI: 10.1111/bcp.14020.
26. SIMKO F, PAULIS L. Chronotherapy beyond blood pressure reduction? *J Pineal Res* 2008, 45 (2): 227 – 228. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2008.00575.
27. HERMIDA RC, CRESPO JJ, OTERO A, et al. Asleep (not night-time) blood pressure as prognostic marker of cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019, 40 (9): 789. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy842.
28. HERMIDA RC, CRESPO JJ, OTERO A, et al. Hygia Project Investigators. *Eur Heart J* 2018, 39 (47): 4159 – 4171.
29. HERMIDA RC, CRESPO JJ, OTERO A, et al. Asleep blood pressure: significant prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention. *Eur Heart J* 2018, 39 (47): 4159 – 4171.
30. HERMIDA RC, AYALA DE, MOJÓN A, et al. Influence of circadian time of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in resistant hypertension. *European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association 2011 Congress*, June 25, 2011, Prague. Abstract Sa030.
31. HERMIDA RC, AYALA DE, MOJÓN A, FERNÁNDEZ JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk. Results from the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010, 27: 1629 – 1651.
32. HERMIDA RC, AYALA DE, MOJÓN A, FERNÁNDEZ JR. Bedtime ingestion of hypertension medications reduces the risk of new-onset type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2016, 59: 255 – 265.
33. HERMIDA RC, AYALA DE, MOJÓN A, FERNÁNDEZ JR. Risk incident chronic kidney disease is better reduced by bedtime than upon-awakening ingestion of hypertension medications. *Hypertens Res* 2018, 41: 342 – 353.
34. HERMIDA RC, CRESPO JJ, DOMINGUEZ-SARDIÑA M, et al. Bedtime Hypertension Treatment Improves Cardiovascular Risk Reduction: Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz754.
35. GARRISON SR, KOLBER MR, ALLAN GM, et al. Bedtime versus morning use of antihypertensives for cardiovascular risk reduction (BedMed): protocol for a prospective, randomised, open-label, blinded end-point pragmatic trial. *BMJ Open* 2022, 12 (2): e059711.
36. MacKENSIE IS, ROGERS A, POULTER NR et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomized, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet* 2022, 400: 1417 – 1425.
37. PIGAZZANI F, DYAR KA, MORANT SV, et al. Effect of timed dosing of usual antihypertensives according to patient chronotype on cardiovascular outcomes: the Chronotype substudy cohort of the Treatment in Morning versus Evening (TIME) study 102633. Doi. org/10.1016/j.eclinm.2024.102633a2024.72.
38. DUKÁT A (Ed). *Ambulantné monitorovanie krvného tlaku v klinickej praxi*. FAMA Brno 2022: 228s.
39. NIRANEN T, MÄKI J, PUUKA P, et al. Office, home, and ambulatory blood pressure as predictors of cardiovascular risk. *J Am Soc Hypertens* 2014, 8: e3 – e4.
40. WANG C, YE Y, LIU C, et al. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for kidney disease patients with hypertension in blood pressure patterns: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J* 2017, 47: 900 – 906.
41. MATHUR P, KADAVATH S, MARSH JD, MEHTA JI. Chronotherapy for Hypertension: Improvement in Patient Outcomes With Bedtime Administration of Antihypertensive Drugs. *Eur Heart J* 2020, 41: 4577 – 4579.
42. KIMURA G.: Kidney and circadian blood pressure rhythm. *Hypertension* 2008, 51: 827 – 828.
43. ROUSH G, FAGARD R, SALLES G, et al.: Prognostic impact of clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in 9 cohorts of 13,843 patients with hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014, 8: e59.
44. BUCKLEY LF, DIXON DL, WOHLFORD GF, et al. Intensive versus standard blood pressure control in SPRINT-eligible participants of ACCORD-BP. *Diabetes Care* 2017, 40: 1733 – 1738.
45. DUKÁT A, JACKULIAK P, KYSELOVIČ J, et al. Kardiovaskulárny-renalný-metabolický syndróm: novodefinovaná klinická jednotka. *Lek Obz* 2025; 74 (1): 21-27.
46. ROSLOVÁ H.: Role kardio-reno-metabolického syndromu v prevencii častých chronických onemocnení. *Vnitř Lék Acta medica* 2024, 14: 47 – 49.

Do redakcie došlo 14. 11. 2024.

Adresa pre korešpondenciu:
Prof. MUDr. Andrej Dukát, PhD.
V. interná klinika LF UK a UNB
Ružinovská 26
826 06 Bratislava
E-mail: andrej.dukát@fmed.uniba.sk