

# Betablokátory - nosný pilier liečby srdcového zlyhania

E. Goncalvesová

## Súhrn:

Srdcové zlyhávanie (SZ) je syndróm s narastajúcou prevalenciou a stále vysokou morbiditou a mortalitou. Betablokátory sú jedným zo základných kameňov liečby SZ. Početné klinické skúšky potvrdili, že karvedilol, metoprolol sukcinát, bisoprolol a nebulol znižujú celkovú mortalitu, mortalitu pre pregredujúce SZ, náhlu srdcovú smrť a potrebu hospitalizácie pre SZ. Sú indikované u všetkých pacientov so SZ na podklade systolickej dysfunkcie LK, pokiaľ nie je prítomná absolútna kontraindikácia. Karvedilol pre svoje výnimočné farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti je zvlášť vhodný u chorých so súčasťou renálnou insuficienciou, diabetom a okluzívnym ochorením periférnych tepien.

## Kľúčové slová:

srdcové zlyhávanie – betablokátory – karvedilol

## Summary:

Beta blockers – the cornerstone of heart failure treatment

Heart failure (HF) is a condition with a growing prevalence. Despite advances in its treatment, mortality and morbidity are still high. Beta blockers are among the cornerstones of pharmacologic treatment of the syndrome. Numbers of the clinical trials have confirmed that carvedilol, metoprolol succinate, bisoprolol and nebivolol reduce total mortality, mortality for heart failure, sudden cardiac death and hospitalization for heart failure. Beta blockers are indicated in a wide spectrum of cases of heart failure based on systolic left ventricular dysfunction, unless absolute contraindication is presented.

Carvedilol for its unique pharmacodynamic and pharmacokinetic features is preferred in patients with concomitant renal insufficiency, diabetes and peripheral artery occlusive disease.

## Key words:

heart failure – beta blockers – carvedilol

Betablokátory (BB) patria už viac ako polstoročie k najvýznamnejším liekom na ochorenia kardiovaskulárneho systému. V tradičnom chápaní boli BB pre svoj negatívne inotropný účinok u chorých so srdcovým zlyhávaním (SZ) kontraindikované. V roku 1975 F. Waagstein et al. [1] ukázali, že podávanie malých dávok BB chorým s dilatálnou kardiomyopatiou zlepšuje funkciu ľavej komory aj prognózu. Pracovnou hypotézou pre tento postup bola predstava, že pri podávaní BB dôjde k zvýšeniu počtu betaadrenergických receptorov a následne k obnoveniu reaktivity na adrenergické stimuly. V nasledujúcich 3 desaťročiach sa presvedčivo dokázalo, že betablokátory u chorých so SZ výrazne znižujú morbiditu aj mortalitu, a stali sa jedným zo základných kameňov liečby SZ.

## PATOFYZIOLOGICKÝ KONCEPT LIEČBY SZ BETABLOKÁTORMI

Pokles srdcového výdaja s následnou

hypoperfúziou tkanív a zmeny napätia stien myokardu vedú k zvýšeniu tonusu sympatiky so zvýšenou sekréciou noradrenalinu. V krátkodobom horizonte táto reakcia zabezpečí kompenzačné zvýšenie srdcového výdaja a krvného tlaku. Chronická betaadrenergická stimulácia spúšťa systém funkčných a štrukturálnych zmien, ktoré v konečnom dôsledku vedú k zhoršeniu funkcie myokardu.

Ku kompenzačnej stimulácii sympatického nervového systému dochádza pri vývoji SZ veľmi skoro, skôr ako k aktivácii systému renín–angiotenzín [2]. Prostredníctvom betaadrenergickej stimulácie sa zvýši kontraktilita myokardu a srdcová frekvencia. Stimulácia alfaadrenergických receptorov spôsobuje vazokonstrikciu. Priamym dôsledkom je zvýšenie spotreby kyslíka v myokarde, ischemia a oxidačný stres. Periférna vazokonstrikcia zároveň zvyšuje preload a afterload, čím rastú nároky na zlyhávajúci myokard. Dlhotrvajúce mecha-

nické preťaženie spôsobuje remodeláciu myokardu a zhoršenie kontraktility.

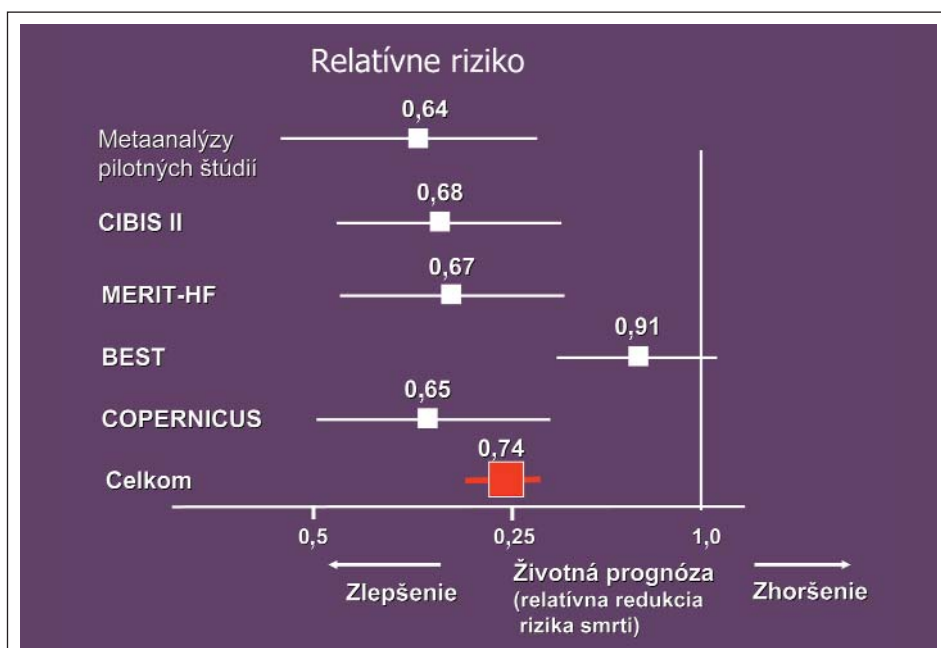
Jedným z mechanizmov priaznivého účinku BB je zníženie spotreby kyslíka v dôsledku zníženia srdcovej frekvencie a inotropie. Nie je to však jediný a pravdepodobne ani najdôležitejší účinok betablokady. Zistilo sa, že dlhodobá betaadrenergická stimulácia vedie k zmenám intracelulárnej signalizácie a transportu kalcia s nepriaznivými dôsledkami na funkciu a štruktúru myokardu [3].

## KLINICKÉ DŮKAZY ÚČINKU BETABLOKÁTOROV PRI SZ

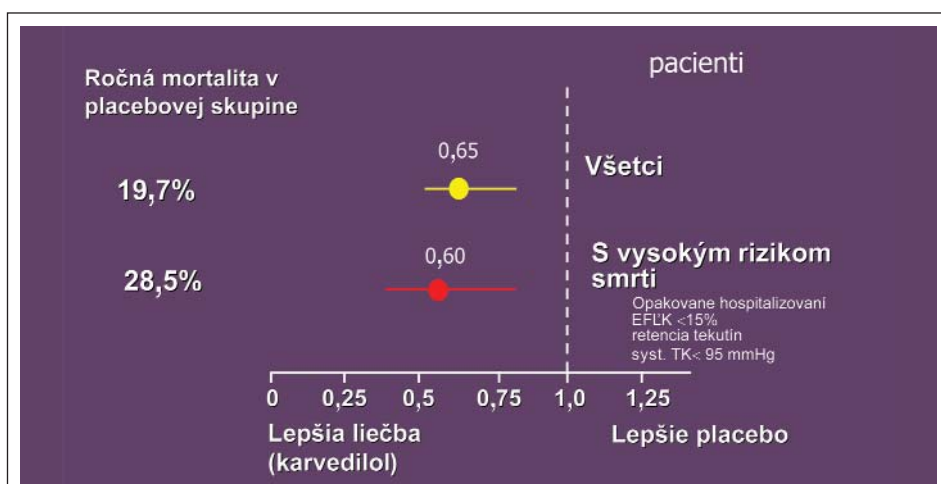
Od polovice 80. rokov boli BB hodnotené vo viacerých klinických štúdiách, ktoré zahrnuli viac ako 10 000 pacientov s ľahkým, stredne ťažkým až ťažkým SZ na podklade systolickej dysfunkcie ľavej komory. Niekoľko metaanalýz [4] dospelo k takmer rovnakým výsledkom: užívanie BB v neselektovanej populácii poskytuje

30 % zníženie mortality a 40 % pokles počtu hospitalizácií pre srdcové zlyhávajúce. Inak povedané, jeden rok treba liečiť 26 pacientov, aby sa predišlo jednému úmrtiu, a 25 pacientov, aby sa odvrátila potreba jednej hospitalizácie. Napriek rozdielom vo výbere pacientov, použitých látkach a dávkach, metódach zberu dát aj sledovaných parametroch sa dosiahli v týchto štúdiách pozoruhodne zhodné výsledky. Z nich vyplýva, že BB sú prínosné v podstate pre všetkých pacientov so srdcovým zlyhávaním. Z niekoľkých desiatok kontrolovaných štúdií sa považuje za zásadných 7. V každej z nich bolo zaradených viac ako 1 000 pacientov. Sú to CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) [5] s bisoprololom, MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure) [6] s metoprololom, COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) [7] s karvedilolom, BEST (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial) [8] s bucindololom, SENIORS (Randomized trial to determine the effect of Nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure) [9] s nebulolom, COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) [10], ktorá porovnávala metoprolol a karvedilol a CIBIS III (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III) [11], ktorá porovnávala 2 terapeutické stratégie pri iniciácii liečby SZ.

S ohľadom na **funkciu ľavej komory** mali všetci pacienti v týchto štúdiách „systolické“ SZ s nízkou ejekčnou frakciou (pod 40 %), s výnimkou štúdie SENIORS (s nebulolom), v ktorej jedna tretina zaradených mala SZ s normálnou EF ľavej komory. Z hľadiska **etiológie** mala väčšina chorých SZ na podklade ischemickej choroby srdca, dilatáčnej kardiomyopatie alebo artériovej hypertenzie. Z hľadiska **závažnosti** SZ to boli prevažne pacienti so stredne ťažkým SZ, len málo z nich bolo pri vstupe do štúdie vo funkčnej triede NYHA IV. Pacienti zaradení do štúdie COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) boli najväčšie chorí. Jednoročná mortalita v placebovej skupine bola 19 %. Všetci pacienti užívali diuretiká a takmer všetci, okrem tých, ktorí ich netolerovali, ACE inhibítory. Podávanie digoxínu bolo na rozhodnutí ošetrojúceho lekára.



Graf 1. Relatívne riziko smrti v jednotlivých štúdiách s betablokátormi.



Graf 2. Relatívne riziko smrti chorých s pokročilým srdcovým zlyhávaním v štúdií COPERNICUS a jeho redukcia s ohľadom na pacientov s vysokým rizikom.

Priemerný pokles srdcovej frekvencie (SF) bol medzi 10 – 15/min. Pokles bol závislý na dávke a došlo k nemu rýchlo po začiatku liečby. Pacienti so závažnejším SZ, ktorí majú najväčšiu sympatickú aktivitu, reagovali na betablokádu najcitlivejšie.

Napriek tomu, že títo pacienti dostávali najnižšie dávky BB, dosiahla sa u nich podobná redukcia SF ako u menej limitovaných pacientov užívajúcich vyššie dávky.

K zlepšeniu systolickej funkcie LK dochádza pri liečbe BB u väčšiny pacientov. Tento efekt sa objavuje až po nie-

koľkých mesiacoch liečby. V priemere sa EF zlepšuje asi o 5 %. Funkcia ľavej komory sa zlepšuje zvlášť u tých pacientov s ischemickou chorobou srdca, u ktorých je hibernácia myokardu rozsiahlejšia [12]. Záťažová kapacita sa pri liečbe BB významne nezlepšuje, alebo len ľahko zvyšuje [13]. Podobne funkčný stav hodnotený podľa NYHA sa výrazne nemení [3].

**Betablokátory významne znižujú celkovú mortalitu**, mortalitu pre progredujúce SZ aj náhlu smrť. V 3 najväčších klinických skúškach [5 – 7] sa napriek rozdielom v študovanej populácii pozorovalo veľmi podobné zníženie celkovej mortality

(34 – 36 %) (graf 1). Relatívne riziko náhlej srdcovej smrti znižujú BB o 40 – 45 % a ich efekt je tým významnejší, čím výraznejšia je systolická dysfunkcia myokardu [6, 7]. Pred zverejnením výsledkov štúdie COPERNICUS [7] sa dlho diskutovalo o vhodnosti a rizikách podávania BB pacientom s ťažkým srdcovým zlyháváním. V tejto štúdii, kde boli zaradovaní prevažne pacienti vo funkčnej triede NYHA IV., Karvedilol znížil celkovú jednoročnú mortalitu u týchto vysokorizikových chorých o 35 % a ukázalo sa, že na záchranu jedného života stačí liečiť 14 takto chorých pacientov. Jednou z podmienok zaradenia do sledovania bolo, aby pacienti nemali prejavy retencie tekutín. Boli však randomizovaní aj hospitalizovaní pacienti, ktorí dostávali i.v. diuretiká alebo 4 dni pred randomizáciu i.v. vazodilatačnú alebo inotropnú liečbu. Aj v tejto vysokorizikovej skupine sa dosiahla 39 % redukcia celkovej mortality (graf 2).

#### Indikácie a kontraindikácie

Betablokátory sú indikované pre všetkých pacientov so stabilizovaným ľahkým, stredne ťažkým aj ťažkým SZ na podklade ischemickej alebo neischemickej kardiomyopatie so zníženou systolickou funkciou ľavej komory, pokiaľ nie sú prítomné kontraindikácie. Odporúča sa podávať ich pacientom so systolickou dysfunkciou ľavej komory po akútnom infarkte myokardu, ako aj pacientom s asymptomatickou systolickou dysfunkciou ľavej komory. Napriek nedostatku validných dôkazov sa považuje za vhodné použitie BB u chorých so SZ a zachovanou EFLK najmä pre dosiahnutie poklesu srdcovej frekvencie [14, 15]. Kontraindikované sú u pacientov s významnou AV blokádou, bradykardiou so SF < 50/min (pokiaľ nie je implantovaný kardiostimulátor), systolickým tlakom < 85 mmHg, pri astme alebo bronchospastickom ochorení dýchacích ciest, ktoré vyžadujú bronchodilatačnú liečbu [2, 15].

Chronická obštrukčná bronchopulmonálna choroba (COBPCH) nie je absolútnou kontraindikáciou. V prospektívnom pozorovaní účinkov karvedilolu pri SZ u chorých s rôznymi pridruženými ochoreniami sa zistilo, že BB netoleruje 14 % pacientov s COBPCH v porovnaní s 11 % v neselektovanej populácii chorých so SZ [4].

**Opatrnosť pri liečbe a častejšie monitorovanie si vyžadujú pacienti s cukrov-**

**kou a okluzívnym ochorením periférnych ciev. Ukazuje sa, že u týchto chorých je vhodné preferovať podávanie neselektívneho betablokátora s vazodilatačným účinkom, akým je karvedilol, vzhľadom na jeho pozitívny účinok na inzulínovú senzitivitu [20, 21].** Vzhľadom na to, že ide o pacientov s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod, ktorí môžu mať z BB významný prospech, treba sa v každom prípade pokúsiť o iniciáciu liečby BB, najlepšie u špecialistu alebo počas hospitalizácie. Relatívnou kontraindikáciou pre BB je asymptomatická hypotenzia, sínusová bradykardia s frekvenciou 50 – 60/min a depresia. V kontexte SZ je liečba BB nevhodná u chorých s evidentnými prejavmi retencie tekutín alebo hypovolémiou do chvíle, kým tieto nie sú zvládnuté príslušnými opatreniami. Iniciácia liečby BB je kontraindikovaná u chorých s potrebou i.v. inotropnej podpory alebo krátko po jej ukončení.

#### Voľba betablokátora

V súčasnosti sa na základe klinických štúdií pre liečbu SZ odporúčajú štyri betablokátory: bisoprolol, karvedilol, metoprolol s pomalým uvoľňovaním (sukcinát) a nebivolol [15]. Ich základné farmakologické vlastnosti sú zhrnuté v tab. 1. Pozitívny účinok týchto látok ale neznamená, že možno za ekvivalentné považovať všetky betablokátory, pretože sa ukázalo, že menej účinný je napr. bucindolol

a metoprolol tartarát. Relatívna účinnosť týchto 4 odporúčaných BB nie je objasnená, ale vzhľadom na ich rozdielne vlastnosti možno očakávať určité rozdiely.

**V prácach, ktoré sa zaoberali porovnávaním účinku karvedilolu a metoprololu pri SZ, sa zistilo, že pri liečbe metoprololom dochádza k upregulácii  $\beta_1$  receptorov, kým pri karvedilole sa ich množstvo nemení [16]. Karvedilol, okrem  $\beta_1$  blokády, inhibuje aj  $\beta_2$  a  $\alpha_1$  receptory, čo môže byť výhodou.** Experimentálne práce ukazujú, že tieto receptory majú význam pre zvýšenú arytmiogenicitu a indukciu hypertrofie myokardu [17]. **Okrem toho, karvedilol má in vitro výrazné antioxidantné vlastnosti.** Ich klinický prínos však nie je objasnený. Pri porovnávaní hemodynamických účinkov karvedilolu významnejšie zvyšoval EF LK v pokoji, kým pri metoprolole sa zaznamenalo výraznejšie zlepšenie záťažovej kapacity [18].

V rozsiahlom klinickom skúšaní COMET [10] sa porovnával karvedilol a metoprolol tartarát v dvojito slepom dizajne u 3 029 pacientov so SZ NYHA II a III a EFLK  $\leq 35$  %. Priemerná dĺžka sledovania bola 58 mesiacov, priemerná dávka karvedilolu 42 mg/deň a metoprololu 85 mg/deň. Karvedilol v porovnaní s metoprololom znížil mortalitu o 17 %. Tento rozdiel bol zachovaný nezávisle od veku, pohlavia, NYHA triedy, etiológie SZ, vstupnej EF, SF, tlaku krvi a prítomnosti či

**Tab. 1. Základné farmakologické vlastnosti a dávky betablokátorov odporúčaných pre srdcové zlyhávanie.**

Karvedilol	Neselektívny betablokátor, $\alpha_1$ blokátor, antioxidant Polčas 6 – 10 hodín, duálne hepatálne a renálne vylučovanie Iniciálna dávka: 3,125 mg 2x denne Cieľová dávka: 25 mg 2x denne (u mužov s hmotnosťou nad 85 kg až do 50 mg 2x denne)
Bisoprolol	Vysoko $\beta_1$ selektívny Polčas 10 – 12 hod, duálne hepatálne a renálne vylučovanie Iniciálna dávka: 1,25 mg/1x denne Cieľová dávka: 10 mg/1x denne
Metoprolol	Stredne $\beta_1$ selektívny Dve galenické formy: metoprolol tartarát, metoprolol sukcinát (s protahovaným účinkom) Iniciálna dávka (sukcinát): 25 mg/1x denne Cieľová dávka: 200 mg/deň
Nebivolol	Vysoko $\beta_1$ selektívny, priame vazodilatačné účinky Polčas 8 – 27 hodín Iniciálna dávka: 1,25 mg/1x denne Cieľová dávka: 10 mg/1x denne

neprítomnosti diabetu mellitu. Obidve látky boli dobre tolerované a nezaznamenal sa rozdiel vo vedľajších účinkoch. Treba upozorniť, že v štúdiu se na porovnanie použil metoprolol tartarát. Metoprolol sukcinát sa ukázal ako účinný v štúdiu MERIT-HF. Priemerná dávka metoprololu bola v COMET 85 mg, kým v MERIT-HF 159 mg. Nie je jasné, či zistený rozdiel v mortalite je dôsledkom rozdielu vo vlastnostiach porovnávaných liekov, alebo skôr rozdielu v úrovni dosiahnutej beta-blokády.

### Iniciácia liečby, dávkovanie a titrácia

Liečba BB by sa mala začínať u stabilizovaných pacientov bez evidentných prejavov retencie tekutín. Takíto pacienti väčšinou, podobne ako pacienti v klinických skúškach s BB, užívajú diuretiká a ACE inhibítory. Z hľadiska celkovej mortality sú stratégie iniciácie liečby SZ betablokátorom alebo ACE-inhibítorm ekvivalentné.

V úvode liečby majú byť dávky BB veľmi nízke a postupne sa majú zvyšovať na udržiavaciu úroveň. Cieľové, resp. udržiavacie dávky by mali byť také, pri ktorých sa dokázal priaznivý účinok liečby (tab. 1). Zvyšovanie sa obyčajne robí v dvojtýždenných intervaloch. Navýšenie dávky aj intervaly jej zvyšovania sú však individuálne a riadia sa toleranciou liečby.

**Otázka cieľových dávok je stále otvorená. Klinická skúška MOCHA [19] je jediná, v ktorej sa porovnávali 3 rôzne dávky karvedilolu s placebom a pacienti boli do jednotlivých skupín zaradovaní randomizáciou. Zistila sa jednoznačná závislosť medzi výškou dávky a EFLK. Mortalita voči placebo klesla signifikantne pri všetkých 3 dávkach. Najväčší pokles bol pri najvyššej dávke. Rozdiel v mortalite medzi rôznymi dávkami však nebol významný. Zdá sa teda, že pacienti, ktorí tolerujú malé dávky BB, sú citlivejší na betaadrenergnú blokádu.**

Cieľová SF pri titracii BB nie je definovaná a je individuálna. Určitým vodidlom môže byť skutočnosť, že exklúznym kritériom takmer vo všetkých štúdiách je frekvencia 60/min.

Jednou z najnaliehavejších výziev pre zlepšenie liečby SZ je presadenie používania BB do širokej klinickej praxe. Potrebné je predovšetkým ovplyvniť povedomie praktických lekárov a internistov, ktorí majú v starostlivosti väčšinu pacientov so SZ, a umožniť im kontakt a konziliárnu podporu špecializovaného pracoviska. Dôležitou a často opomínanou podmienkou úspechu je dôsledná, zrozumiteľná a opakovaná informácia pacienta o prínose, rizikách a monitorovaní liečby BB, ktorá by mala byť poskytnutá aj v písomnej podobe. Významne sa takto zvyšuje motivácia a spolupráca pacienta, posilňuje sa dodržiavanie liečebného režimu a znižuje frekvencia komplikácií.

### Literatúra

1. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37(10): 1022-36.
2. Gheorghade M, Colucci WS, Swedberg K. Beta-blockers in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107(12): 1570-5.
3. Lechat P, Packer M, Chalon S et al. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98(12): 1184-91.
4. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. Beta-Blocker therapy in heart failure: scientific review. *JAMA* 2002; 287(7): 883-9.
5. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9146): 9-13.
6. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283(10): 1295-302.
7. Packer M, Fowler MB, Roecker EB et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106(17): 2194-9.
8. Beta-blocker Evaluation of Survival Trial investigators: A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344(22): 1659-67.

9. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26(3): 215-25.

10. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. 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(9377): 7-13.

11. Willenheimer R, Van Veldhuisen DJ, Silke B et al. CIBIS III Investigators: Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112(16): 2426-35.

12. Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG. Carvedilol hibernating reversible ischaemia trial: marker of success investigators. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9377): 14-21.

13. Doughty RN, Sharpe N. Beta-adrenergic blocking agents in the treatment of congestive heart failure: mechanisms and clinical results. *Annu Rev Med* 1997; 48: 103-14.

14. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation* 2005; 112(12): 154-235.

15. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. 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. *Eur Heart J* 2005; 26(11): 1115-40.

16. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S et al. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996; 94(11): 2817-25.

17. Barry WH, Gilbert EM. How do beta-blockers improve ventricular function in patients with congestive heart failure? *Circulation* 2003; 107(19): 2395-7.

18. Metra M, Giubbini R, Nodari S et al. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000; 102(5): 546-51.

19. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996; 94(1111): 2807-16.

20. Rydén L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Europ Heart J* 2007; 28(1): 88-136.

21. Bakris GL et al. Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2227-2236.

**doc. MUDr. Eva Goncalvesová, CSc.**

NÚSCH, Bratislava