

Prognostický význam vzostupu krvného tlaku v ranných hodinách

D. Baláž, P. Sabaka, L. Mistríková, M. Wawruch, M. Bendžala, A. Dukát

Súhrn

Ako ukázali epidemiologické sledovania z Framinghamu, artériová hypertenzia predstavuje závažný rizikový faktor aterosklerozy. Poukázali tiež na jeho jasný diurnálny priebeh s vyššími hodnotami krvného tlaku počas dňa (obdobie bdenia) a poklesom počas noci (obdobie spánku). Táto fyziologická vlastnosť organizmu vykazuje teda významné dynamické zmeny. Raňajší vzostup krvného tlaku a jeho zvýšené hodnoty významne korelujú s diurnálnym výskytom závažných kardiovaskulárnych príhod. V predloženom prehľade sú rozobrané niektoré súvislosti medzi krvným tlakom a kardiovaskulárnymi prognostickými faktormi.

Kľúčové slová

hypertenzia – monitorovanie krvného tlaku – prognóza

Summary

Prognostic value of the morning increase in blood pressure. As shown by The Framingham Heart Study, arterial hypertension represents a significant risk factor for atherosclerosis. Long-term follow-up showed the clear diurnal pattern with higher blood pressure values during the day (awake) and lower values during the night (sleep). Therefore, this physiological process exhibits significant dynamic changes. The morning increase in blood pressure and its increased levels correlate significantly with the diurnal appearance of severe cardiovascular events. This review discussed some correlations between blood pressure and cardiovascular prognostic factors.

Keywords

hypertension – blood pressure monitoring – prognosis

ÚVOD

Hypertenzia predstavuje jeden z najzávažnejších rizikových faktorov pre kardiovaskulárne ochorenia – mozgovú apoplexiu, akútny koronárny syndróm, srdcové zlyhanie, chronické zlyhanie obličiek, postihnutie aorty a periférnych artérií. Čas výskytu kardiovaskulárnych príhod sleduje diurnálny vzor, s vrcholom v ranných hodinách. Krvný tlak má podobnú diurnálnu variabilitu, s poklesom hodnôt počas spánku a s výstupom v ranných hodinách. Dynamická diurnálna variabilita tlaku krvi, s ranným výstupom, má za následok progresiu orgánového poškodenia a objavenie sa kardiovaskulárnych príhod najmä v ranných hodinách. Niekoľko prierezových a prospektívnych štúdií potvrdzuje, že ranný výstup krvného tlaku je nezávislý rizikový faktor pre kardiovaskulárne ochorenia. Ranný výstup krvného tlaku je fyziologický jav, ale nadmerný výstup je kardiovaskulárnym rizikom. Spojitosť

medzi stupňom výstupu krvného tlaku a kardiovaskulárnym rizikom nie je lineárna, ale má istý prah.

V populačnej štúdiu, ktorá sledovala 399 osôb, 370 (93 %) malo uvedený diurnálny priebeh krvného tlaku. Nočný pokles tlaku bol normálne rozložený s priemerom 16 ± 9 mmHg u systolického a 14 ± 7 mmHg u diastolického krvného tlaku. Denné maximum bolo o $15,54 \pm 4,47$ hod u systolického krvného tlaku a o $15,11 \pm 4,20$ mmHg u diastolického krvného tlaku. U 34 osôb sa monitorovanie opakovalo v intervale s mediánom 350 dní. Diskordancia bola prítomná iba v dvoch prípadoch. Distribúcia nočného poklesu krvného tlaku bola unimodálna. Reproducibilita ambulantného monitorovania krvného tlaku postačuje pre stupne krvného tlaku a prítomnosť diurnálneho rytmu krvného tlaku, nie však pre diurnálne parametre krivky krvného tlaku [1].

DEFINÍCIA RANNÉHO VÝSTUPU

Rizikové faktory, ktoré vedú k rannému výstupu sú: vek, alkohol, fajčenie, diabetes mellitus, hypertenzia, metabolický syndróm, dlhý spánok, nekvalitný spánok, neskorý čas prebudenia, zimné obdobie, deň v týždni – pondelok [2]. Je mnoho definícií ranného výstupu, ale jednotná definícia doposiaľ neexistuje, a ani prah pre patologický výstup hodnoty tlaku krvi nie je určený. Ranný výstup tlaku je hodnotený na základe 24-hod ABPM. Morning surge sa zvykne definovať ako sleep-trough výstup. Je to dynamický diurnálny výstup krvného tlaku z obdobia počas spánku po období skorého ráno [3]. Ide o priemerný ranný krvný tlak štyroch meraní v priebehu 2 hodín po prebudení mínus priemerný tlak krvi troch meraní počas 1 hodiny spánku, keď bol krvný tlak najnižší [4]. Iná definícia morning surge používa pre-awaking výstup. Je to priemerný ranný krvný tlak štyroch meraní

v priebehu 2 hodín po prebudení mínus priemerný tlak štyroch meraní v priebehu 2 hodín pred prebudením [5]. Výstup krvného tlaku po postavení (rising surge) je priemerný tlak krvi štyroch meraní počas 2 hodín po prebudení mínus krvný tlak nameraný v ľahu, 30 minút pred postavením sa [6]. Zmienené definície ranného výstupu s hodnotami v oblasti nad 90. percentilom tlaku krvi sú spojené s vyšším rizikom výskytu kardiovaskulárnych príhod [7].

Li et al v roku 2010 dokončili 11-ročnú štúdiu, pri ktorej zhromažďovali hodnoty sleep-trough výstupu u 5 645 jedincov. Na základe vyhodnotenia skupiny ľudí s hodnotami sleep-trough nad 90. percentilom (v tejto štúdii > 37 mmHg) je pravdepodobné riziko (hazard ratio) pre kardiovaskulárne, kardiálne, koronárne, cerebrovaskulárne príhody a pre všetky príčiny mortality nasledujúce: 1,30 ($p = 0,01$), 1,52 ($p = 0,004$), 1,45 ($p = 0,03$), 0,95 ($p = 0,74$) a 1,32 ($p = 0,004$) [7]. V inej štúdii po 3,5-ročnom sledovaní, pri každom zvýšení systolického tlaku krvi o 10 mmHg v rámci ranného výstupu, znamenal 22% nárast rizika cievnej mozgovej príhody [8].

VPLYV RANNÉHO VÝSTUPU NA POŠKODENIE ORGÁNOV

Srdce

Ranný výstup je úzko spojený s vývojom echokardiograficky merateľných parametrov hypertenzného srdca. Zvyšuje afterload a artériovú nepoddajnosť, prispieva k progresii hypertrofie ľavej komory. Morning surge u hypertonikov signifikantne koreluje s LVMI (Left Ventricular Mass Index) [8] a A/E pomerom, ktorý reprezentuje diastolickú funkciu. Navyše, pacienti s ranným výstupom majú oproti pacientom bez výstupu predĺžený QTc interval a diesperziu úseku (zaznamenané na EKG Holter monitorovaní) [9]. Predĺženie a disperzia QTc sú nielen markermi hypertenzného srdca, ale tiež poukazujú na príspevok autonómnej dysfunkcie pri rannom výstupe tlaku. Disperzia QTc je spojená s hypertrofiou ľavej komory,

kardiálnou arytmiou a zvýšeným rizikom náhlej kardiálnej smrti. ST depresie sú signifikantne častejšie prítomné pri EKG Holter monitorovaní pacientov s ranným výstupom [10]. Spojitosť medzi ranným výstupom tlaku a hypertrofiou ľavej komory je prítomná aj medzi normotenznými a dobre kontrolovanými hypertonikmi [11–13]. V skupine dobre kontrolovaných hypertonikov s ABPM < 130/80 mmHg, sleep-trough výstup bol signifikantne spojený s nárastom LVMI a intimo-médiového rozmeru karotíd [11]. Závislosť v oboch štúdiách nebola lineárna, ale s prítomnosťou prahu pre ranný výstup krvného tlaku.

Cievny

Ranný výstup krvného tlaku a predĺžená doba hypertenzie počas ranných hodín je u neliečených pacientov spojená s aterosklerózou karotíd [14,15]. S veľkou pravdepodobnosťou je situácia komplikovaná vaskulárnym zápalom, ktorý indukuje instabilitu plaku. Hypertonicci s ranným výstupom mali v porovnaní s pacientmi bez výstupu väčšie hodnoty intimo-médiového rozmeru karotíd, zvýšenú exkréciu katecholamínov v moči a vyššie hodnoty zápalových markerov v sére [15]. Priame histologické štúdie endoateroektomického materiálu karotíd potvrdili u jedincov s rannou hypertenziou prítomnosť instabilných plakov, zvýšených hodnôt markerov oxidačného stresu a aktivácie ubikvitín-pro-teazomového systému [15]. Sledovaní pacienti mali takisto vyššie hodnoty aktivovaných subjednotiek nukleárneho faktora κ -B (centrálny transkripčný faktor regulujúci zápalové gény) a matrix-metaloproteinázy 9 (enzým spôsobujúci ruptúru aterosklerotického plaku). Ranný výstup krvného tlaku je spojený s cievnyim zápalom a instabilitou plaku. Benefit pre pacienta prinášajú statíny, inhibítory renín-angiotenzinového systému, tiazolidindióny a supresia ranného výstupu krvného tlaku [16].

Nemý mozgový infarkt je najmä u pacientov so zvýšenou hodnotou C-reaktívneho proteínu najsilnejším skrytým

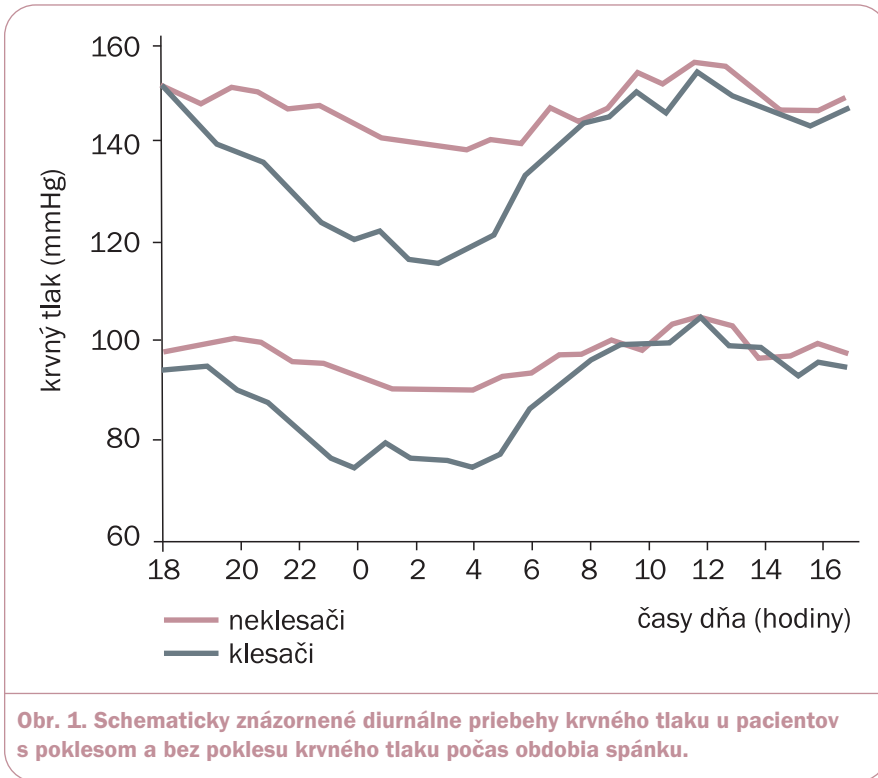
markerom klinickej apoplexie [17]. Štúdia JMS-ABPM (Jichi Medical School Ambulatory Blood Pressure Monitoring Study) dokázala v skupine pacientov s ranným výstupom pomocou MR vyšší výskyt, hlavne množpočetných nemých infarktov cerebrovaskulárneho riečiska, v porovnaní so skupinou bez ranného výstupu [18]. Nemé infarkty sú lakunárne infarkty malých cerebrálnych artérií.

DIABETES MELLITUS A RANNÝ VÝSTUP TLAKU KRVÍ

Riziko výskytu kardiovaskulárnych príhod a poškodenia orgánov je zvýšené u pacientov so zhoršenou autoreguláciou ciev postihnutých orgánov. Ranný výstup systémového tlaku vedie priamo k výstupu tlaku krvi v postihnutom orgáne. Aj normotenzní pacienti s diabetes mellitus majú sklon k porušenej autoregulácii ciev. Ranný výstup systémového tlaku vedie priamo k rannému výstupu tlaku intraglomerulárne, čo spôsobuje zhoršenie renálnych funkcií [19]. V prierezovej štúdii u novo diagnostikovaných normotenzných pacientov s diabetes mellitus 2. typu bol ranný výstup tlaku krvi a ranná hypertenzia signifikantne vyššia u pacientov s mikroalbuminúriou. Napriek tomu, medzi dvomi skupinami nebol signifikantný rozdiel v hodnotách krvného tlaku počas dňa a počas noci [20]. V inej štúdii mali pacienti s diabetes mellitus 2. typu a s rannou hypertenziou (ranný tlak krvi meraný doma > 130/85 mmHg) značný výskyt diabetickej nefropatie, retinopatie a postihnutia iných ciev, vrátane koronárnych a cerebrálnych. V tejto štúdii nebola hypertenzia definovaná klinickým krvným tlakom signifikantne spojená s práve uvedenými komplikáciami. Výsledok dáva do popredia význam monitorovania krvného tlaku v domácich podmienkach [21].

PATOFYZIOLÓGIA RANNÉHO VÝSTUPU

Poškodenie malých a veľkých artérií nie je len výsledkom ranného výstupu tlaku krvi, ale aj vedúcou príčinou [22]. Počas



Obr. 1. Schematicky znázornené diurnálne priebehy krvného tlaku u pacientov s poklesom a bez poklesu krvného tlaku počas obdobia spánku.

spánku je cievný tonus znížený, ráno zvýšený. Rozdiel v cievnej rezistencii medzi malými remodelovanými artériami a artériami bez remodelácie je ráno ešte výraznejší. V skorých ranných hodinách sa objavuje vyššia aktivita RAS a sympatického nervového systému [23]. Zvýšená α -adrenergická sympatická aktivita zvyšuje cievný tonus v malých rezistentných artériách a prispieva k nástupu ranného výstupu krvného tlaku. Plazmatická renínová aktivita, hodnoty angiotenzínu II a aldosterónu sú zvýšené pred zobudením a zvyšujú sa ďalej po prebudení [24]. U hypertenzných modelov hodnoty mRNA pre RAS vykazujú v tkanivách kardiovaskulárneho systému diurnálnu variabilitu, so zvýšením počas doby prebúdzenia [25]. Ráno je endotelová dysfunkcia prítomná dokonca aj u zdravých jedincov a znižuje schopnosť vazodilatácie [26]. Ranný výstup tlaku krvi môže byť markerom skorého štádia vaskulárneho poškodenia v zmysle remodelácie a endotelovej dysfunkcie. Tuhosť artérií je tiež zodpovedná za zvýšený ranný krvný tlak. Hodnota, ktorá kvantifikuje artériovú tuhosť –

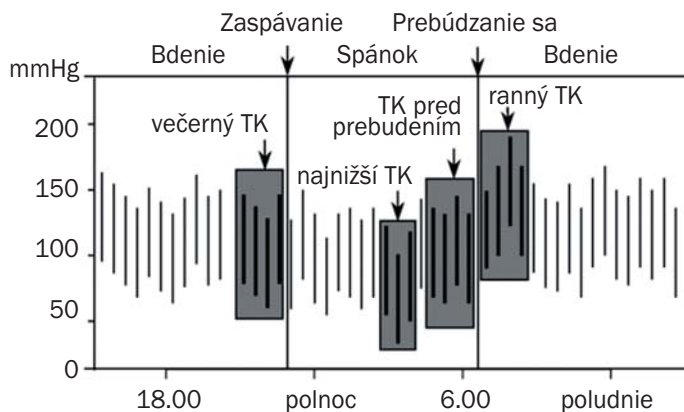
rýchlosť pulzovej vlny, koreluje so sleep-trough surge. Pri zvyšujúcej sa tuhosti artérií klesá senzitivita baroreceptorov. Znížená senzitivita baroreceptorov môže byť nedostatočná pri kontrole ranného tlaku krvi [27].

OVPLYVNENIE RANNÉHO VÝSTUPU

Existuje mnoho štúdií o ovplyvňovaní diurnálneho znaku tlaku krvi podávaním liekov vo večerných hodinách. O zmene non-dipping statusu či znížení priemerného 24-hod tlaku krvi. Štúdia, ktorá by dokazovala hypotézu, že selektívne zníženie ranného výstupu krvi vedie k zníženému poškodeniu orgánov a následne k zníženiu kardiovaskulárnych príhod, neexistuje. Antihypertenzívna terapia s rannými tlakmi pod 135/85 mmHg pri 24-hod tlakovom monitorovaní dosahuje efektívnejšiu ochranu ako antihypertenzívna terapia sledujúca klinické meranie krvného tlaku [28]. Blokátory vápnikových kanálov znižujú krvný tlak v závislosti od hodnoty krvného tlaku. Čím je tlak vyšší, tým je zníženie tlaku intenzívnejšie. Kalciové blokátory počas spánku, keď

je nočný krvný tlak nižší, znižujú krvný tlak v menšom rozsahu. Znamená to, že ranný výstup krvného tlaku bude mať nižšie hodnoty. Diuretiká majú výraznejší vplyv na nočný krvný tlak ako na denný. Menia non-dipping status na dipping status [29]. Väčší pokles nočného krvného tlaku diuretikami môže viesť k vyššiemu rannému výstupu. Spomenuté farmakodynamické charakteristiky by sa mali zohľadňovať pri kombinovanej terapii s RAS inhibítormi [30]. Užívanie liekov pred spaním spôsobí zníženie nadmernej presorickej aktivity RAS a sympatického nervového systému počas ranných hodín. Štúdia so 611 liečebnými pacientmi s rannou hypertenziou (> 135 mmHg, systolický) ukázala, že užitie α -adrenergického blokátora doxazosínu pred spánkom signifikantne znižovala krvný tlak a albuminúriu [31]. Ďalšia štúdia so 450 pacientmi dokázala, že užitie blokátora angiotenzínového receptora (candesartanu) pred spánkom znižuje albuminúriu viac ako pri rannom dávkovaní. Benefit bol výraznejší u pacientov s vyššou rannou hypertenziou (> 15 mmHg ranno-večernej diferencie pre systolický tlak) [32].

Nemenej dôležitým faktorom je spomenutý výber antihypertenzíva. O úlohe blokady RAS je známych mnoho faktov a skupina ACE-inhibítorov sa dnes stala súčasťou liečby v prvej línii. I tieto látky ako skupina sa však významne líšia farmakodynamicky i svojou farmakokinetikou. Výhodný je výber s dlhým polčasom (polčasy môžu byť krátke – okolo 2 hodín, ako napr. captopril, quinapril, moexipril, okolo 11 hodín: enalapril, benazepril, fosinopril, okolo 12 hodín: lisinopril, ramipril, alebo 24 hodín: napr. trandolapril. Antihypertenzívny účinok tak môže pretrvávať i dlhšie do ďalšieho dňa, čo môže byť výhodné, ak náhodou pacient zabudne vziať a vynechá svoju obvyklú liečebnú dávku lieku. Ďalšou výhodnou vlastnosťou je lipofilita (index lipofility pozitívny majú napr. ramiprilát, benazeprilát, quinaprilát, alebo najvyšší nad 2 u trandolaprilátu). Výhodný je i výber z hľadiska pomeru vylučovania (napr. u trandolaprilu 85% hepatálna



Obr. 2. Schematicky znázornené monitorovanie krvného tlaku u pacienta s hypertenziou s vyznačením časových úsekov.

a 15% renálna eliminácia). Na obr. 1 sú schematicky znázornené diurnálne priebehy krvného tlaku u pacientov s poklesom a bez poklesu krvného tlaku počas obdobia spánku. Na obr. 2 je schematicky znázornené monitorovanie krvného tlaku u pacienta s hypertenziou s vyznačením časových úsekov [16].

Okrem rozobraného ukazovateľa krvného tlaku má však prognostický význam aj frekvencia srdca, zvlášť jeho hodnota navečer a počas spánku. Ukazuje sa, že je to dôležitý ukazovateľ pre lekára. Viacero štúdií jasne ukázalo, že frekvencia srdca je nezávislým prediktorom mortality nielen kardiovaskulárnej, ale aj nekardiovaskulárnej a pre všetky príčiny [33,34]. Je v tesnom vzťahu ku aktivite sympatického nervového systému a celému klastru abnormalít, ako metabolický syndróm a obezita, dyslipoproteínómiou, dysglycemiou a inzulínovou rezistenciou, vrátane nízkych hladín adiponektínu [35,26]. V nedávno publikovanej japonskej štúdií bolo sledovaných 390 liečených pacientov s hypertenziou (ktorí nebrali betablokátor, ani non-dihydropyridínový kalciový blokátor). U všetkých bolo realizované domáce monitorovanie krvného tlaku po dobu 14 dní. Hodnoty frekvencie srdca predstavovali nezávislý prognostický ukazovateľ a pozitívne korelovali s množstvom subkutánneho tuku (viscerálnou obezitou) a BMI [37]. Tento nový nález môže vysvetliť zvýšené kar-

diovaskulárne riziko u pacientov s hypertenziou a zvýšenou srdcovou frekvenciou.

Poslednou veľkou štúdiou, ktorá sledovala tento prognostický ukazovateľ, bolo sledovanie kohorty 2 627 pacientov indikovaných na monitorovanie krvného tlaku, kde sa sledovalo obdobie jednej hodiny po prebudení zo spánku. Získalo sa tak 22 353 pacientorokov a počas tohto obdobia zomrelo 246 pacientov. Zvlášť sa hodnotili podskupiny klesačov a neklesačov krvného tlaku. V preddefinovaných podskupinách bol potom zistený vzťah k následnej mortalite [38]. Akokoľvek je však táto problematika stále otvorená na riešenie v kontrolovaných klinických štúdiách, až blízka budúcnosť ukáže jej presné miesto v klinike.

ZÁVER

Ranný výstup krvného tlaku je samostatný, nezávislý a liečebne ovplyvniteľný rizikový faktor kardiovaskulárnych príhod. 24-hodinové monitorovanie krvného tlaku je nevyhnutnou súčasťou jeho diagnostiky, kvantifikácie a liečebnej intervencie. V budúcnosti je potrebných viac prospektívnych štúdií, ktoré dokážu benefit špecifickej medikamentózneho ranného výstupu krvného tlaku. Predtým, ako sa ranný výstup krvného tlaku stane klinicky bežne sledovaným parametrom, je potrebné nájsť presnú definíciu a prah pre patologický ranný výstup.

Literatúra

1. Staessen J, Bulpitt CJ, O'Brien E et al. The diurnal blood pressure profile. A population study. *Am J Hypertens* 1992; 5(6): 386-392.
2. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I et al. Weather related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006; 47(2): 155-161.
3. Kario K, Pickering TG, Umeda Y et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107(10): 1401-1406.
4. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama Study. *Hypertension* 2006; 47(2): 149-154.
5. Dolan E, McCormack P, Staessen JA et al. The morning surge in systolic blood pressure predicts cardiovascular mortality: Dublin Outcome Study. *J Hypertens* 2008; 26 (Suppl): S30.
6. Gosse P, Lasserre R, Minifié C et al. Blood pressure surge on rising. *J Hypertens* 2004; 22(6): 1113-1118.
7. Li Y, Thijs L, Hansen TW et al. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension* 2010; 55(4): 1040-1048.
8. Kuwajima I, Mitani K, Miyao M et al. Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients: relation to arising time. *Am J Hypertens* 1995; 8(1): 29-33.
9. Marfella R, Gualdiero P, Siniscalchi M et al. Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension* 2003; 41(2): 237-243.
10. Uen S, Asghari S, Nickenig G et al. Early morning surge and dipping status of blood pressure: are these of predictive value for silent myocardial ischemia? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11(7): 351-357.
11. Yano Y, Hoshida S, Inokuchi T et al. Association between morning blood pressure surge and cardiovascular remodeling in treated elderly hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2009; 22(11): 1177-1182.
12. Soyulu A, Yazici M, Duzenli MA et al. Relation between abnormalities in circadian blood pressure rhythm and target organ damage in normotensives. *Circ J* 2009; 73(5): 899-904.
13. Kaneda R, Kario K, Hoshida S et al. Morning blood pressure hyper-reactivity is an independent predictor for hypertensive cardiac hypertrophy in a community-dwelling population. *Am J Hypertens* 2005; 18(12): 1528-1533.
14. Zakopoulos NA, Tsvigoulis G, Barlas G et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension* 2005; 45(4): 505-512.
15. Marfella R, Siniscalchi M, Portoghese M et al. Morning blood pressure surge as a destabilizing fac-

- tor of atherosclerotic plaque: role of ubiquitin-proteasome activity. *Hypertension* 2007; 49(4): 784–791.
16. Kario K. Treatment of early morning surges in blood pressure. In: Sica DA, Toth PP (eds). *Clinical Challenges in Hypertension Management*. Oxford, United Kingdom: Atlas Medical Publishing 2010: 27–38.
17. Ishikawa J, Tamura Y, Hoshide S et al. Low-grade inflammation is a risk factor for clinical stroke events in addition to silent cerebral infarcts in Japanese older hypertensives: the Jichi Medical School ABPM Study, wave 1. *Stroke* 2007; 38(3): 911–917.
18. Kario K, Pickering TG, Umeda Y et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107(10): 1401–1406.
19. Arantz HR, Willich SN, Schreiber C et al. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur Heart J* 2000; 21(4): 315–320.
20. Caramori ML, Pecis M, Azevedo MJ. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348(3): 260–264.
21. Kamoi K, Miyakoshi M, Soda S et al. Usefulness of home blood pressure measurement in the morning in 2 type diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25(12): 2218–2223.
22. Kario K. Preceding linkage between a morning surge in blood pressure and small artery remodeling: an indicator of prehypertension? *J Hypertens* 2007; 25(8): 1573–1575.
23. Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to α -sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 1991; 325(14): 986–990.
24. Brandenberger G, Follenius M, Goichot B et al. Twenty-four-hour profiles of plasma renin activity in relation to the sleep-wake cycle. *J Hypertens* 1994; 12(3): 277–283.
25. Naito Y, Tsujino T, Fujioka Y et al. Augmented diurnal variations of the cardiac renin-angiotensin system in hypertensive rats. *Hypertension* 2002; 40(6): 827–833.
26. Otto ME, Svatikova A, Barretto RB et al. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation* 2004; 109(21): 2507–2510.
27. Eguchi K, Tomizawa H, Ishikawa J et al. Factors associated with baroreflex sensitivity: association with morning blood pressure. *Hypertens Res* 2007; 30(8): 723–728.
28. Kario K, White WB. Early morning hypertension: what does it contribute to overall cardiovascular risk assessment? *J Am Soc Hypertens* 2008; 2(6): 397–402.
29. Kimura G. Kidney and circadian blood pressure rhythm. *Hypertension* 2008; 51(4): 827–828.
30. Kario K. Proposal of RAS-diuretic vs RAS-calcium antagonist strategies in high-risk hypertension: insight from the 24-hr ambulatory blood pressure profile and central pressure. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4(5): 215–218.
31. Kario K, Matsui Y, Shibasaki S et al. An alpha-adrenergic blocker titrated by self-measured blood pressure recordings lowered blood pressure and microalbuminuria in patients with morning hypertension: the Japan Morning Surge-1 Study. *J Hypertens* 2008; 26(6): 1257–1265.
32. Kario K, Hoshide S, Shimizu M et al. Effect of dosing time of angiotensin II receptor blockade titrated by self-measured blood pressure recordings on cardiorenal protection in hypertensives: the Japan Morning Surge-Target Organ Protection (J-TOP) study. *J Hypertens* 2010; 28(7): 1574–1583.
33. Gilman MW, Kannel WB, Belanger A et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125(4): 1148–1154.
34. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens* 1997; 15(1): 3–17.
35. Paul L, Hastie CE, Li WS et al. Resting heart rate pattern during follow-up and mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2010; 55(2): 567–574.
36. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P et al. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension* 1997; 30(5): 1267–1273.
37. Yano Y, Haimoto H, Hoshide S et al. Evening heart rate measured at home is associated with visceral obesity and abnormal fat distribution in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 2011; 24(7): 783–788.
38. Israel S, Israel A, Iddo Z et al. The morning blood pressure surge and all-cause mortality in patients referred for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 2011; 24(7): 796–801.

MUDr. Dávid Baláž¹
MUDr. Peter Sabaka¹
MUDr. Lucia Mistríková²
doc. MUDr. Martin Wawruch, PhD.³
MUDr. Matej Bendžala¹
prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP¹

¹II. interná klinika
LF UK a UN Bratislava
²Východoslovenský ústav srdcových
a cievnych chorôb Košice
³Ústav farmakológie a klinickej
farmakológie LF UK v Bratislave
davidbalaz87@gmail.com