

70

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

		ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK
DR. JANCSÓ ZOLTÁN	61	A NAGY SZÍV-ÉRRENDSZERI KOCKÁZATÚ BETEGEK ALAPELLÁTÁSI GONDOZÁSA, PROBLÉMÁK, LEHETŐSÉGEK
DR. DANK MAGDOLNA	71	AZ IMMUNONKOLÓGIA NAPJAINKBAN
DR. KOCSIS JUDIT DR. GRÁF LÁSZLÓ DR. JÁNVÁRY LEVENTE DR. HORVÁTH ZSOLT	78	A GYOMORDAGANATOK MULTIMODÁLIS KEZELÉSE
DR. MUNKÁCSY GYÖNGYI DR. GYÖRFFY BALÁZS	84	OFF-TARGET HATÁSOK SZÁMÍTÁSA TRANZKRIPTOMSZINTŰ ADATOK ELEMZÉSÉVEL
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ DR. ANDRÁSI PÉTER DR. BAKUCZ TAMÁS DR. PÁLINKÁS DÁNIEL	88	PROTONPUMPAGÁTLÓK: A HATÉKONY SAVSZEKRÉCIÓ-GÁTLÁS ELŐNYEI ÉS LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSAI
DR. SZAUDER IPOLY	92	MIÉRT VAN ANNYI ALULKONTROLLÁLT HYPERTONIA? TERÁPIAREZISZTENCIA? OKOK ÉS MEGOLDÁSOK
DR. SÁNDOR JÓZSEF	98	A LAPAROSZKÓPOS SEBÉSZET ÚJ ÚTJAI
		KÉPES PATOLÓGIA
DR. KRUTSAY MIKLÓS	102	AZ OESOPHAGUS ROSSZINDULATÚ DAGANATAI
		MŰVÉSZET
MÉSZÁROS ÁKOS	103	EGY KÉP LEGYEN SZÉP. BREZNAY JÓZSEF KÉPEI A VIGADÓBAN
SZIGETI JENŐ	106	EGY KÖLTŐ KÉZIRATAI. KÉTSZÁZ ÉVE SZÜLETETT ARANY JÁNOS
DR. KRUTSAY MIKLÓS	109	A RÓMAI SPANYOL TÉR KÖRNYÉKE

MIÉRT VAN ANNYI ALULKONTROLLÁLT HYPERTONIA? TERÁPIAREZISZTENCIA? OKOK ÉS MEGOLDÁSOK

Dr. Szauder Ipoly

Kardiológiai Diagnosztika Központ, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: *A magyar lakosság körében a hipertonia előfordulása 37%-os. A célértéket 2010-ben a kezelték 48–58%-a érte el. Nagyon nagy a három vagy több antihypertensívumot szedők száma: 83%, közülük csak 52% érte el a célértéket. A szerző célja volt a rezisztens hipertonia okainak feltárása, az optimális megoldás megadása tapasztalatai közreadásával.*

Kulcsszavak: *hypertonia, terápiarezisztencia*

Szauder I: WHY IS THERE SO MUCH UNDER-TREATED HYPERTENSION? THERAPY RESISTANT? CAUSES AND SOLUTIONS

SUMMARY: *The prevalence of hypertension in the Hungarian population is 37%. 48–58% of the patients reached the goal blood pressure in 2010. The number of patients on three or more antihypertensive drugs is very high: 83% of which only 52% reached the goal blood pressure. In resistant hypertension it is always necessary to investigate its background to find the optimal solution. The goal of this publication was to investigate the cause of resistant hypertension, and to provide an optimal solution based on my experience.*

Keywords: *hypertension, therapy resistant*

Magy Belorv Arch 2017; 70: 92–97.

Magyarországon a hipertonia előfordulása 37%-os. A célértéket 2010-ben a kezelték 48–58%-a érte el, míg 2012-ben célérték feletti vérnyomás a kezelték 47%-ában volt. Nagyon magas a három vagy több antihypertensívumot szedők aránya: 83%, közülük csak 52% érte el a célértéket.^{1, 7, 8, 13} Ennek oka összetett: a beteg compliance-én túlmenően többnyire a hipertonia típusának, diurnális ritmusának megismerése nélküli, ahhoz nem illesztett, nem egyénre szabott gyógyszerelés, a 24 órás vérnyomás-monitorozás nem kellő mértékű alkalmazása, értékeinek nem megfelelő interpretációja, a gyógyszer-kombinációk és a gyógyszerek evidencián alapuló maximális dózisainak nem megfelelő alkalmazása vezet a többnyire látszólagos terápiarezisztenciához, amelyet értelemszerűen polipragmáziával sem lehet megszüntetni. Céлом a gyakorló orvos napi munkáját megkönnyítendő egy rövid, gyakorlati útmutató adása – klinikai tapasztalataim közreadásával –, amelynek segítségével a terápiarezisztencia okainak feltárása mellett hatékonyabban lehet kezelni a hipertóniát, megelőzni annak szövődményeit.

Terápiarezisztencia

Meghatározása: A nem gyógyszeres kezelés, valamint legalább hármas gyógyszer-kombináció (közülük az

egyik gyógyszer diuretikum) megfelelő ideig, megfelelő mennyiségben adva sem eredményez célértéket vagy ez alatti rendelői vérnyomásértéket.

A terápiarezisztens hipertonia kezelési elvei

A kezelés előtt a terápiarezisztencia típusát kell megállapítani: valódi (elsődleges) terápiarezisztenciáról van-e szó, vagy pedig látszólagosról (pszeudorezisztencia), illetve másodlagosról, valamint az optimális kezelés megtörtént-e.

Az otthoni mérések mellett célszerű minden terápiarezisztens vagy annak tűnő esetben ABPM-et végezni a diurnális ritmus feltárására, a megfelelő, kronofarmakológiai aspektusú terápia megszerkesztésére. A hipertonia természetének pontos feltárására és az optimális, az egyén diurnális ritmusához illesztett individuális terápia megalkotására nem elegendő csupán az ABPM átlagértékeinek figyelembevétele, szükséges a vérnyomásértékek napszaki eloszlásának, a szisztolés és diasztolés időindex (PTEI) nappali és éjszakai értékének, a diurnális indexnek (DI), valamint a hajnali emelkedésnek az elemzése is. Megfigyeléseink szerint utóbbiak segítségével lehet – kronofarmakológiai szempontok alapján is – pontosabban egyénre szabni a kezelést.^{1, 6, 7, 8, 11, 14, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 26}

Látszólagos (pseudo-) terápiarezisztencia

Meghatározása: nem valódi terápiarezisztencia, hanem egyéb tényezők keltik a terápiarezisztencia látszatát.

Okok:

1. **Mandzsettaméret** nem megfelelő (nagy karon kisebb mandzsetta nagyobb értéket adhat). A mandzsetta a felkar 80%-át átérje, szélessége a körfogat 40%-a legyen. Az ideálisnál nagyobb mandzsetta a valós értékénél kisebb, a kisebb mandzsetta miatt nagyobb érték mérhető. Ha nincs ideális mandzsettánk, az alkarra helyezett mandzsetta és az a. radialis feletti hallgatózás segíthet, de ez túlbecsüli a szisztolés értéket.
2. A **mandzsetta felfújásakor** jelentkező hypertonia (mandzsetta felfújásakor jelentkező izgalmi reakció).
3. **Fehérköpeny-jelenség és -hypertonia.** Felismerése: az otthoni és a rendelői vérnyomásmérések különbségének értékelése. Ha a rendelőben 140/90 Hgmm feletti, de otthon egy hétig napi kétszeri méréssel kevesebb 125/75 Hgmm-nél, akkor valószínű a fehérköpenyhatás. Ha az otthoni mérés 125/75 Hgmm és 135/85 Hgmm közötti, akkor ABPM javasolt. 134/84 Hgmm feletti otthoni értéknél nincs fehérköpenyhatás.
4. **Pseudohypertonia:** idős betegeknél (a. brachialis sclerosisa miatt: tapintható arteria radialis a szisztolés nyomás fölé pumpált mandzsetta alatt).
5. **Compliance:** a beteg rossz együttműködése a nem gyógyszeres kezelésben vagy a gyógyszeres kezelésben.
6. **Gyógyszeradagolás nem megfelelő:**
 - Az evidencián alapuló maximális dózis elérése nem történik meg, gyakori az aluldozírálás, pl. losartan 25 mg, perindopril 2 mg, ramipril 2,5 mg, enalapril 5 mg.
 - Kevésbé ismert, hogy a testtömeg figyelembevételével bizonyos gyógyszerek – ACE-gátlók, ARB-k és diuretikumok – az átlagos testtömegre ajánlott maximális dózison felüli lesznek hatásosak, pl. 100 kg testtömeg felett losartan 2 x 100 mg, enalapril 2 x 30 mg, ramipril 2 x 7,5 mg, indapamid 2,5 mg dózisban hatékony. Nem igaz azonban ez a kalciumcsatorna- és a béta-receptor-blokkolókra.
 - Kronofarmakológiai adagolás nem történik, tévesen naponta egyszer adják, és akkor sem a hypertonia diurnális ritmusának figyelembevételével.
 - Még gyakran adnak együtt ARB-t és ACE-gátlót (nem előnyös sem hatásban, sem mellékhatásban, hatásnövekedés nincs, a mellékhatások fokozódhatnak).

7. **Kevésbé hatékony** vérnyomáscsökkentő hatású – különösen monoterápiában – a béta-receptor-blokkoló, amely szinte minden kombinációban szerepel, akkor is, ha szövődménymentes hypertonia áll fenn.
8. **Fix kombinációk előnye és hátránya** (túl erőlyes vagy túl csekély hatás).
9. **Mellékhatások:**
 - Valódiak.
 - Képzelték.
 - A főhatásként jelentkezőket tévesen mellékhatásnak ítélik, pl. medicamentális hypotonia okozta rossz közérzet, szédülés, fejfájás, a nem kellő hatás miatt megmaradó hypertoniatünetek (palpitatio stb).
 - A társbetegség(ek) miatt szedett gyógyszerek (antiasthmicumok, antirheumaticumok, cardiacumok) mellékhatásait tévesen az antihypertensivumnak tulajdonítják.
10. **Társbetegségek miatt adott gyógyszerek** vérnyomásemelő/vérnyomáscsökkentő, szívfrekvencia-növelő hatásának (antiasthmicumok, antirheumaticumok, cardiacumok) figyelmen kívül hagyása.
11. **Kölcsönhatások** figyelmen kívül hagyása: a gyógyszereken kívül élelmiszerek, gyógynövények.
12. **Gyógyszerelhagyás** a normalizálódott vérnyomásértékek miatt.
13. **Gyógyszercsökkenés** súlyos interkurrens betegség vagy műtét utáni hypotoniában.
14. **Hypertonia variabilitásának** figyelmen kívül hagyása (NB: ABPM is csak egy viszonylag rövid időperiódusról ad információt, ismeretsek a hypertonia variabilitásának hosszabb periódusai is).
15. **Otthoni mérések** szerepének túlértékelése (nem megfelelő mérési körülmények).
16. **Fehérköpenyhatás** alulértékelése.
17. **Maszkirozott hypertonia** alulértékelése.
18. **Terheléses EKG** hypertoniás RR-válaszának alulértékelése.

Másodlagos terápiarezisztencia

Meghatározása: A terápiarezisztencia egy másik tényezőtől függően jön létre, ez lehet kísérőbetegség, gyógyszer-alkohol interakció vagy szekunder hypertoniához vezető állapot.

Szekunder hypertoniák: renovascularis, renoparenchymás betegség, pajzsmirigybetegség, hyperparathyreosis, hyperaldosteronismus, kortikoszteroid fokozott termelődése (Cushing-kór), pheochromocytoma, carcinoid, központi idegrendszeri tumor, porphyria.

A hypertoniát kísérő állapotok: alkoholfogyasztás,

alvási apnoe szindróma, dohányzás, obesitas, krónikus ízületi fájdalmak, depresszió, pánikbetegség.^{1, 2, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 17, 20, 23, 24, 28, 30}

A kezelés lehetőségei

Másodlagos terápia rezisztencia kezelése

A terápia rezisztenciát okozó tényezők megszüntetése, a szekunder hipertóniát okozó betegség oki kezelése szükséges.

Látszólagos terápia rezisztencia kezelése

Betegtájékoztató, oktatás, nevelés

- A hipertónia mint betegség megismertetése.
- A tünetmentes szak és veszélyeinek ismertetése.
- A szövődmények és tünetmentes kialakulásuk ismertetése.
- A vérnyomásmérés fontosságának ismertetése.
- A vérnyomásmérés módszerének ismertetése.
- Vérnyomásmérési napló fontossága, elkészítése.
- A nem gyógyszeres kezelés elveinek ismertetése.
- A gyógyszeres kezelés elvei, célja:
 - a gyógyszerek főhatásának és mellékhatásainak ismertetése,
 - figyelemfelhívás a kezelés önkényes elhagyásának veszélyeire,
 - életmód-változtatás szükségessége,
 - életminőséggel kapcsolatos kilátások vázlatos ismertetése.

Általános elvek a terápia rezisztencia kezelésére

1. Kezelés optimalizálása, különböző hatásmechanizmusú készítmények kombinálása.
2. Hypervolaemiával járó állapotokban:
 - Túlzott folyadék- és sóbevitel csökkentése.
 - Tiazid diuretikumok.
 - Tiazid helyett csúcsdiuretikum furosemid naponta többször adva.
3. Aldoszteronantagonisták kiegészítő adása.
4. Direkt vasodilatátorok, centrális hatású szerek.
5. Kronofarmakoterápia: reggeli és esti adagolás az egyszeri helyett.

Nem gyógyszeres eljárások:

- Renalis szimpatikus idegek ablációja percutan katéteres módszerrel, bár hatékonyságát sokan megkérdőjelezzik.
- Carotis sinus elektromos stimulációja.

Aluldozírozott (szuboptimális) terápia

- A testtömeg és a nem ismeretében az evidencián alapuló maximális hatékony gyógyszeradag adása [NB ezek átlagos, 70 kg-os testtömegre vonatkoznak, kisebb vagy nagyobb testsúlynál a megváltozott metabolizmus miatt (nőknél kisebb) kisebb vagy nagyobb adag szükséges, pl. 100 kg felett losartan 2 x 100 mg, enalapril 2 x 30 mg, indapamid 2,5 mg].
- Átlagos testtömegnél kicsiny, nem hatékony gyógyszerdózis alkalmazása: béta-receptor-blokkolók: metoprolol 5–10 mg, bisoprolol 1,25 mg, carvedilolból 6,25 mg. ACE-gátlók: enalaprilből 2,5–5 mg, perindopril 2 mg, ramipril 2,5 mg (utalunk az egyes gyógyszereknél leírt optimális antihypertensív dózisokra).
- Nem megfelelő a diuretikum (tiazid salureticum helyett kacsdiuretikum, pl. furosemid adása).
- Csökkent glomerularis filtráció esetén csúcsdiuretikum alkalmazása (furosemid) szükséges, tiazid nem elégséges, nem javasolt.
- Az adagolás nem a kronofarmakoterápiai elvek alapján történik (pl. nondipper hipertónia esetében ACE-gátlók, ARB-k reggeli-esti adagolása szükséges).

ABPM-alapú terápia, az otthoni értékek megfelelő mérésével és értékelésével. A rendelői értékek kritikus szemlélete.^{6, 7, 8, 10, 14, 17, 25, 28}

Kronofarmakológiai terápia:

- Az antihypertensív szerek hatástartamának nem megfelelő ismerete, nem fedi le a szükséges időtartamot.
- A harmadik generációs kalciumcsatorna-blokkolók hatása 7–10 nap alatt áll be, ezért ezeket gyorsabb hatású antihypertensívummal kell kombinálni, hogy az antihypertensív hatás hamarabb kialakuljon.
- Az első generációs dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók naponta háromszor adandók, egyszeri adás nem biztosít megfelelő hatástartamot. (NB: hipertónia kezelésére ma már nem ajánlottak, különösen ischaemiás szívbetegségben tachycardizáló, proischaemiás hatásuk miatt).
- Nondipper hipertóniában általában 2-szer (reggel és este) adandók az ACE-gátlók és az ARB-k. Amennyiben napközbeni, délutáni emelkedések vannak, akkor a reggeli adagot kell növelni. Ha hajnali, reggeli emelkedések vannak, akkor az estit. Pl. nondipper típusú hipertóniában 2 x 25 mg losartan bázisterápia javasolt. Napközbeni emelkedésnél reggel 50 mg-ra emelünk, hajnali

vagy reggeli emelkedésnél az estit emeljük 50 mg-ra és így tovább a maximális dózisig.

- Kalciumcsatorna-blokkolók és béta-receptor-blokkolók reggeli adása javasolt 24 órás egyenletes kronofarmakológiai hatásuk miatt.^{2, 9, 15, 21, 23, 26, 28}

Monoterápia általában kevésbé hatékony, mint a kombinált, ezért célszerű, ha a vérnyomás 20/10 Hgmm-rel magasabb a célértéknél, II-III. fokú, közepes vagy súlyos hypertonia esetében már kezdetben kettős kombinációt alkalmazni, így a hatékonyságon túl csökkennek a mellékhatások is: a két szer additív hatása miatt kevesebbet kell adni, mint ha monoterápiában emelnék egy szer dózisát maximális adagig.

Béta-receptor-blokkoló monoterápia alig hatékony, kombinációban is kevésbé, ezért szövődménymentes hypertoniában nem célszerű adni. Ha cardialis szövődmény van, akkor az ennek megfelelő evidencián alapuló maximális adagot kell adni. Nem elegendő például 10 mg metoprolol, 1,25 mg bisoprolol, 6,25 mg carvedilol.^{3, 5, 6, 11, 16, 27}

Fix kombinációk előnyösek a compliance tekintetében. Hátrányuk, hogy nem lehet szétbontva adagolni, ha felezzük vagy kettőzzük ezeket, akkor mindegyik összetevő változik, ami nem mindig kívánatos. Gyakran találkozni a fix kombináció adagjának emelésével, megduplázásával: ilyenkor leggyakrabban a kedvezőtlen mellékhatások jelentkeznek, például a hydrochlorothiazidnál hypokalaemia, hypomagnesiaemia, izomgörcs és/vagy extrasystolia, hosszabb távon vércukor- és koleszterinszint emelkedése; amlodipin esetében a lábdagadás (NB: bizonyos generikumoknál gyakoribb, mint az originális készítménynél).

- Általában a hármas fix kombináció helyett célszerűbb három különálló szer adása, mert ha a kronofarmakológiai hatás miatt az ACE-gátló adását 2-szerire kell emelni, akkor pl. az ACE-gátló + kalciumcsatorna-blokkoló + diuretikum kombinációban ezt nem tudjuk megtenni anélkül, hogy a többi összetevőt ne emelnék. Ha a fix kombinációban valamelyik összetevő emelése szükséges, célszerű a kombináció tagjait külön-külön adva elvégezni a dózisémlést, tagonként emelve a maximális dózisa.
- Hármas fix kombinációk gyakran túlkontrollálják a hypertóniát (különösen, ha nem volt előtte ABPM-alapú felmérés, csak kevés, statisztikailag nem releváns vérnyomásérték alapján indikáltak), a relatív vagy tényleges hypotonia okozta kellemetlen tünetek miatt a betegek terápian maradása csökken, bizalmuk meginoghat a gyógyszeres kezelésben.
- Fix kombináció csökkentésére nem mindig megfelelő eljárás a gyógyszer felezése, ez nem

mindegyiknél lehetséges hatáscsökkenés nélkül.

- Ha a fix kombináció nem válik be, ez nem jelenti feltétlenül azt, hogy a hatóanyag(ok) kevésbé hatásosak. Valószínűleg abban a fix dózisban, annál az egyénnél nem hatásosak. Külön adva ezeket és a dózist emelve, elérhető a megfelelő hatás.

Súlyos, 200/120 Hgmm vagy e feletti kezeletlen hypertoniában a nem fix kombináció előnyösebb, ugyanis nagyobb a mozgástér a kombináció tagjainak dózisemelésében. Már induláskor is hármas kombináció előnyös: ARB vagy ACE-gátló + diuretikum + új generációs dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkoló.

ARB és ACE-gátló együtt adása helyett vagy az ARB vagy az ACE-gátló evidencián alapuló célértékre történő emelése szükséges, ha nem hatékony, akkor kombinációja vagy diuretikummal vagy kalciumcsatorna-blokkolóval.^{2, 6, 8, 10, 11, 12, 18, 19, 23, 25, 28}

Mellékhatások, melyek a gyógyszer elhagyásához vezethetnek:

Valódiak (leggyakoribbak):

- Béta-receptor-blokkolóknál fáradékonyság, fizikai erő csökkenése, erektilis diszfunkció (ED), hideg végtagok, rossz álmok (vasodilatator típusúaknál kevésbé).
- Kalciumcsatorna-blokkolók: lábdagadás (NB: gyakran kerülnek kardiológushoz e mellékhatással, szívelégtelenség gyanújával).
- ACE-gátlók: száraz köhögés (NB: gyakran kerülnek pulmonológushoz, kardiológushoz tüdő- vagy szívbetegség gyanújával).
- Diuretikumok: ED, gyengeség, hypokalaemia-hypomagnasiaemia. (NB: hydrochlorothiazid 25 mg és felette hosszabb távon emeli a vércukrot és a szérumkoleszterin-szintet, így hyperlipidaemiában és diabetesben sem ajánlott).

Képzelték: gyakran a betegtájékoztató alapján egyéb okok miatti tüneteket vélnek az antihypertensivum mellékhatásának, nehéz meggyőzni ennek valóságáról a neurotikus betegeket.

Főhatást mellékhatásnak tulajdonítanak:

Medicamentalis hypotonia: hármas fix kombinációknál gyakori.

A hatás elmaradását mellékhatásnak vélik: alulkontrollált hypertonia tünetei.

Együtt szedett gyógyszerek fő vagy kölcsönhatásai:

Antiasthmaticumok, teofillin, béta-receptor-agonisták: palpitiatio, vérnyomásemelő hatás.

Antirheumaticumok, szteroidok: vérnyomásemelő hatás.

Cardiacumok, nitrátok: palpitiatio, fejfájás.

Digitálisz: ritmuszavar.

Kölcsonhatás élelmiszerekkel, gyógynövényekkel:
grépfrütlé kalciumcsatorna-blokkoló hatás növekedés.^{6, 12, 14, 17, 19, 23, 28, 30}

Irodalom

1. **Ábrahám Gy:** Az ajánlások érvényesülése a hazai magasvérnyomás-betegek kezelésében a HERCULES (Hungarian Hypertensive Patient's Treatment in line with Current Therapeutic GuideLine Study) vizsgálat első eredményei. Háziorvosi Továbbképző Szemle 2012; **17:** 420-425.
2. **Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, López JE, Fernández JR, Mojón A, Covelo M:** Effects of time dependent administration of antihypertensive treatment in patients with resistant hypertension. Med Clin (Barc) 2006; **126:** 364-372.
3. **Cayley WM:** Are beta blockers effective first- line treatments for hypertension? Am Fam Physician 2007; **76:** 1306-1308.
4. **De Caterina AR, Leone AM:** The role of Beta-blockers as first-line therapy in hypertension. Curr Atheroscler Rep 2011; **13:** 147-53. doi: 10.1007/s11883-010-0157
5. **DiNicolantonio J J, Fares HF, Asfandyar K, Niazi A K, Chatterjee S, O'Keefe J H:** β -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. Open Heart 2015; **2:** doi: 10.1136/openhrt-2014-000230
6. **Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Miller NH, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Luria CM, Millen BE, Nonas CA, Sacks FM, Smith SC, Svetkey LP, Wadden TA, Yanovski SZ:** 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014; **129:** S76-99.
7. **Farsang Cs (szerk):** Hypertonia és kardiovaszkuláris prevenció kézikönyve. Medintel, Budapest. 2013.
8. **Fejes I, Ábrahám Gy, Légrády P:** Terápiarezisztens hypertonia a klinikai gyakorlatban. Hypertonia és Nephrologia 2016; **20:** 160-163.
9. **Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Portaluppi F, Smolensky MH:** Chronotherapy of hypertension: Administration-time dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. Adv Drug Rev 2007; **59:** 923-939.
10. **Houston M:** Handbook of Hypertension. Blackwell Publishing, 2009.
11. **James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogdeqbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E:** 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014; **311:** 507-520.
12. **Kaplan NM (ed):** Kaplan's Clinical Hypertension. Wilters Kluwer, Philadelphia 2015.
13. **Kiss I, Kékes E:** A hypertóniás betegek célvérnyomás-elérési arányának és gondozási minőségének segítése telemedicinális lehetőségek alkalmazásával. Hypertonia és Nephrologia 2012; **16:** 243-245.
14. **Kiss I (szerk):** A hipertóniabetegek ellátása. (Az MHT szakmai irányelve X. kiadás) Hypertonia és Nephrologia 2015; **19:** 1-38.
15. **Lemma B:** The importance of circadian rhythms on drug response in hypertension and coronary heart disease – from mice and man. Pharmacol Ther 2006; **111:** 629-651.
16. **Lindholm LH, Calberg B, Samuelsson O:** Should B-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; **366:** 1545-1553.
17. **Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari H, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hiltl JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funk-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA:** 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; **34:** 2159-219.
18. **Messerli FH, Bangalore S, Jukius S:** Risk/Benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first –line therapy in hypertension. Circulation 2008; **117:** 2706-2715.
19. **Moser M:** Clinical management of hypertension. Medical Publishing Company, 2008.
20. **NICE:** Hypertension in adults: diagnosis and management. www.nice.org.uk/guidance/cg 127/
21. **Ohd S:** Chronopharmacology and chronotherapy. Adv Drug Deliv Rev 2010 doi: 1016/j.addr.2010.01.006
22. **Smolensky M, Pappas NA:** Chronobiology, drug delivery and chronotherapeutics. Adv Drug Deliv Rev 2007; **59:** 828–851.
23. **Szaunder I (szerk):** A hypertóniás szívbetegek monográfiája. Vox Medica, Budapest 2011.
24. **Szaunder I:** A hypertonia kronoterápiája – individualizált kezelés a cirkadián vérnyomásprofil ismeretében. Hypertonia és Nephrologia 2012; **16:** 10-15.
25. **Szaunder I:** Kardiológiai-hypertonológiai praktikum. Budapest, Medicina. 2013.

