

Borut Kolšek¹

Variabilnost krvnega tlaka

Blood Pressure Variability

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: krvni tlak, arterijska hipertenzija, variabilnost krvnega tlaka, 24-urni monitoring krvnega tlaka, antihipertenzivna zdravila, srčnožilni zapleti

Številne objave v strokovnih revijah oživljajo zanimanje za pogosto prezrt pomen variabilnosti in posledic nihanja krvnega tlaka na srčnožilne dogodke. Čeprav je arterijska hipertenzija najbolj razširjen in z zdravili obvladljiv dejavnik tveganja, nastanek okvare tarčnih organov in srčnožilnih zapletov ni v celoti pojasnjen. Vse več je dokazov, da ima pri tem odločilno vlogo stopnja variabilnosti krvnega tlaka, ki bi jo bilo treba rutinsko določati. Trenutno je najuporabnejša metoda 24-urno ambulantno spremljanje (monitoring) krvnega tlaka. Potrebne so dodatne raziskave, ki bodo razložile vzroke in posledice nihanja tlaka in zdravljenje variabilnosti. Ni dvoma, da je treba znižati srednji arterijski tlak, vendar imajo boljšo prognozo bolniki s konsistentno znižanim krvnim tlakom. Značilnosti posameznih antihipertenzivnih zdravil in njihov vpliv na variabilnost krvnega tlaka so vse pomembnejše.

ABSTRACT

KEY WORDS: blood pressure, arterial hypertension, blood pressure variability, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, antihypertensive drugs, cardiovascular events

Several publications in scientific magazines try to revive the interest in the frequently overlooked importance of the variability and the consequences of blood pressure variability on cardiovascular events. Despite the fact that arterial hypertension is the most prevalent risk factor, which can be controlled by means of drugs, the development of target organ damage destruction and cardiovascular events has not been fully explained yet. There is a growing body of evidence that the level of blood pressure variability, which should be determined as a routine, plays an important role in this process. Currently, it is the method of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring that has proved as the most useful one. There is the need of additional research, which will explain the causes/consequences of blood pressure variability and its treatment. It is undoubtedly necessary to reduce the mean blood pressure, however, patients with consistently reduced blood pressure have better prognosis. The characteristics of individual antihypertensive drugs and their effect on blood pressure variability are becoming more and more important.

¹ Prim. Borut Kolšek, dr. med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana; borut.kolsek@kclj.si

UVOD

Krvni tlak (KT) se spreminja od udarca do udarca srca, v minutah, urah, podnevi in ponoči, od dneva do dneva, meseca in v letnih časih. Ocena posameznikovega KT je zato težja naloga, kot se zdi, zmotna pa ima lahko za posledico, da spregledamo bolnika z arterijsko hipertenzijo (AH) ali po nepotrebnem zdravimo normotenzivnega posameznika. Intraarterijsko ambulantno spremljanje KT je namreč pokazalo 50–60 mmHg velike razlike v krvnih tlakih (1). Razlike v tlakih so med obiski bolnika pri zdravniku oz. med dvema obiskoma večje, kot se jih v klinični praksi zavedamo, kar je potrdila večja metaanaliza (33.611 bolnikov), v kateri je povprečna velikost nihanja KT znašala za sistolični krvni tlak (SKT) 14 mmHg, za diastolični krvni tlak (DKT) pa 8 mmHg (2). Watson pa je v manjši raziskavi ugotovil, da je standardna deviacija razlike v KT med obiskoma zdravnika (po treh obiskih) znašala za SKT 10,4 mmHg, za DKT pa 7 mmHg (3).

Pomotoma lahko torej zdravimo zdravega človeka ali spregledamo pravega bolnika z AH. Oboje je zelo slabo. Pri bolniku, ki smo ga zgrešili zaradi variabilnosti KT, pa dodatno tvegamo, saj je velika variabilnost KT povezana z večjo stopnjo okvare tarčnih organov (4).

ETIOLOGIJA VARIABILNOSTI KRVNEGA TLAKA

KT je po svoji naravi variabilen, saj se mora spreminjati glede na okoliščine. Potrebne so hitre in počasnejše spremembe tlaka in pretoka krvi, s katerimi se organizem prilagaja okolju in smiselno uporablja energijo srčno-žilnega sistema. Hemodinamski odgovori so glede na dražljaj specifični in različni. Če je dražljaj hud (npr. kardiogeni šok), simpatični živčni sistem sprosti v obtok veliko količino kateholaminov iz končičev simpatičnega živčevja in nadledvične žleze, ob manjšem dražljaju pa je reakcija ustrezno šibkejša. Gre pravzaprav za simpatično aktivacijo več organov, ki je za vsak organ specifična in koordinirana v centralnem živčnem sistemu. Določeni hemodinamski odgovori so predvidljivi, drugi ne. Srce in KT nadzoruje namreč različno

živčevje, zato spremembe srčne frekvenca in KT niso nujno povezane.

Variabilnost KT je odvisna od številnih dejavnikov, vključno z lastnostjo baroreceptorjev, da uravnavajo delovanje simpatičnega živčevja, odzivnost perifernega žilja ter fiziološke in vedenjske lastnosti odgovora na dražljaj. Najbolj lahko vplivamo na tiste, ki so povezani z opazovalci, kot so: okoliščine in način merjenja tlaka, ustreznost in natančnost naprave za merjenje, čas in pogostost meritev, bolnikova obveščenost, splošno počutje, bojazen ali zaskrbljenost. Vse ostalo je prepuščeno biološkimi dejavnikom, ki so lahko naključni ali sistematični oz. individualni. Naključni so težje obvladljivi in njihov učinek zmanjšamo le z ustreznim (dovolj pogostim) številom meritev KT.

Individualni biološki dejavniki v primeru bolezni sestavljajo klinično sliko, zato jih skušamo odkriti in nadzorovati. Mednje spadajo: dnevno nihanje KT zaradi vzorca stresnih situacij, duševne in telesne aktivnosti na delu in doma, vpliv položaja telesa, dihanja, srčne frekvenca, temperature okolja, občutljivost na vreme ali na letni čas. Pomembno vlogo igra jeza, sovražnost in sprememba okolja (npr. urbanizacija) ter sposobnost prilagajanja oz. zaščite pred stresom.

Mehanizmi, ki so vpleteni v variabilnost KT, niso v celoti pojasnjeni. Pomembno vlogo igrajo vedenjski in humoralni dejavniki, različni refleksi in avtonomno živčevje. Od vedenjskih dejavnikov lahko emocionalni stres in nenadna dinamična telesna aktivnost zvišata KT in vplivata na večjo variabilnost KT v dnevnem času, medtem ko spanje in prebavljanje KT znižata za 15 % (5).

Spremembe v dihanju in v centralnem avtonomnem vodenju skupaj z arterijskimi baroreceptorji igrajo pomembno vlogo pri dušenju spontane variabilnosti KT, kar so dokazali tudi na živalskem modelu, kjer so s kirurško denervacijo karotidnih sinusov in aortnih živcev izrazito povečali stopnjo nihanja KT (6). Barorefleksni mehanizem je zelo pomemben, saj je občutljivost baroreceptorjev obratno sorazmerna z oscilacijami KT, ugotovljenimi s 24-urnim spremljanjem KT. Z drugimi besedami, bolj kot KT niha, manj so arterijski baroreceptorji sposobni uravnati KT in srčni utrip (7).

Med dejavnike, ki vplivajo na srčnožilno uravnavanje in so verjetno vpleteni v nihanje KT, prištevamo tudi humoralne dejavnike (angiotezin, endotelin, dušikov oksid, bradikinin in inzulin). Za to trditev sicer ni jasnih dokazov, nesporna pa je povezava med osnovno simpatično aktivnostjo in KT ter njeno vpletenostjo v variabilnost, ki je med drugim tudi v sorazmerju z višino tlaka. Višji kot je KT, večja je njegova variabilnost (8).

Značilen in najbolj razpoznaven primer spremembe tlaka pri emocionalnem stresu je »hipertenzija bele halje«, pri kateri zdravnikova meritev tlaka v ambulanti sproži nenadno in pomembno zvišanje KT, ki vztraja v času zdravnikove prisotnosti in se vrne v normotenzivno območje v določenem času po zdravnikovem odhodu. Razlaga fenomena je zapletena, saj gre po zadnjih izsledkih za kompleksne spremembe v aktivnosti simpatičnega živčevja, verjetno vodene v centralnem živčnem sistemu (diencefalon), ki vplivajo na prerazporeditev v področni cirkulaciji kože in mišic (9). Leta 1983 je Mancía s sodelavci v pomembnem članku kvantificiral in opredelil ta klinični pojav (10). Fenomen je klinično bolj spoznaven, odkar uporabljamo 24-urno spremljanje KT. Po veljavnih evropskih smernicah za zdravljenje AH o »hipertenziji bele halje« govorimo, če bolniku pri 24-urnem ambulantnem spremljanju KT izmerimo dnevni povprečni KT pod 135/85 mmHg, v ambulanti pa s konvencionalno metodo nad 140/90 mmHg (11). Takih bolnikov naj bi bilo 15–20%, v literaturi pa Verdacchia omenja celo višjo pogostost, 53% (12–14).

Povsem drugačna okoliščina je »učinek bele halje«. Meritev KT v ambulanti namreč lahko sproži obrambno reakcijo in prehodno višje vrednosti KT tako pri normotonikih kot pri hipertonicih. Normotoniku se v tem primeru KT zviša le v mejah normalnih vrednosti, zato ne govorimo o hipertenziji bele halje. Če gre za hipertonika, po navadi preценimo bazalni KT in podcenimo učinek zdravljenja, kar je brez dvoma resen, če ne najpomembnejši problem konvencionalne ocene KT.

Naslednji pomemben pojav je »jutranji vzpon krvnega tlaka« (angl. *morning surge*). Občutljivost baroreceptorjev se v jutranjem času zmanjša, kar vodi v višanje KT in izra-

zito povečano stopnjo njegove variabilnosti glede na druga obdobja dneva. Izrazitejši vzpon KT v jutranjem času s povečanim nihanjem KT z veliko verjetnostjo pojasni številnejše srčnožilne zaplete v zgodnjem jutru, kar so dokazali tudi v prospektivnih raziskavah (15).

Iz povedanega sledi, da je konvencionalno merjenje KT danes sicer nenadomestljiva in uporabna, a dokaj groba metoda, s katero ocenimo le posamezne krivulje krvnega tlaka, ki se zgodijo v 24-urnem intervalu. Vsaka posamezna meritev KT je namreč le vzorec iz populacije krvnih tlakov, ki postavljena v čas sodeluje pri določitvi tlaka v daljšem obdobju (mesecih/letih) in s tem pri oceni bolnikovega tveganja za srčnožilne bolezni. Večina tlačnega bremena, ki ga prenašajo srce in žile, ostane pri konvencionalni meritvi KT nespoznana.

24-URNO MERJENJE KRVNEGA TLAKA

Srednji KT je sicer močan prognostični dejavnik, zato imajo ambulantne meritve KT napovedno vrednost za srčnožilne dogodke, vendar določeno število bolnikov ne bo nikoli doživelo srčnožilnega zapleta. Razlaga tiči v dejstvu, da posamezna meritev ne odraža v celoti dejanske obremenitve s tlakom, ki se zgodi v normalnem življenju. To pomeni, da je klinična uporabnost teh meritev pri bolnikih z nihajočim KT vprašljiva. Variabilnost KT ima namreč nesporno vlogo pri nastajanju okvare tarčnih organov in sprožanju srčnožilnih dogodkov.

Prepoznavna in kvantifikacija variabilnosti KT je postala klinično pomembna in dostopna raziskovanju z uvedbo 24-urnega ambulantnega spremljanja (monitoringa) KT (angl. *ambulatory blood pressure monitoring*, ABPM). Kliničnega pomena variabilnosti KT smo se zavedali tudi na Kliničnem oddelku za hipertenzijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana in metodo neinvazivnega 24-urnega monitoringa KT leta 1988 med prvimi v Evropi uvedli v klinično delo (16).

Številne raziskave so pokazale tesnejšo povezanost nastajanja okvare tarčnih organov s 24-urnim ambulantnim spremljanjem KT kot s konvencionalnim ambulantnim merje-

njem. To velja za vse oblike prizadetosti tarčnih organov, kot so: hipertrofija levega prekata, sistolna in diastolna disfunkcija, ishemične lezije v možganih, spremembe na očesnem ozadju in okvara ledvične funkcije (17).

24-urno ambulantno spremljanje KT nas informira o povprečnih vrednostih, višini KT in nihanju KT. Variabilnost KT vključuje kratkoročna nihanja in cirkadiane spremembe, ki jih vrednotimo s standardno deviacijo vrednosti KT v izbranem obdobju 24-urnega ciklusa, primerjavo nočnega in dnevnega tlaka ter drugimi analizami, da bi jasneje prikazali napovedno vrednost za različne oblike srčnožilnih zapletov. To je vodilo do hipoteze, po kateri so posledice AH do neke mere odvisne tudi od stopnje variabilnosti KT, kar je potrjeno na živalskem modelu (18). Vprašanje pomena variabilnosti KT kot samostojnega dejavnika tveganja je bilo dolgo odprto. Nejasnost so vnašale tudi nekatere raziskave – Pierdomenico je še celo v letu 2006 s Coxovo multivariantno analizo izničil škodljiv prognostičen pomen variabilnosti KT (19).

POSLEDICE VARIABILNOSTI KRVNEGA TLAKA

Škodljivost velike variabilnosti KT je danes dokazana v številnih raziskavah. Za primer naj navedemo raziskavo, ki je trajala 8,5 let. Spremljali so 1.542 bolnikov. Raziskava je pokazala pomembno višjo srčnožilno umrljivost pri bolnikih z večjo variabilnostjo dnevnega SKT. Večje nihanje KT je povezano tudi z večjo debelino intime-medije (znanilcem razvoja ateromatoze) v karotidni arteriji in z večjo nevarnostjo možganske kapi pri večji variabilnosti nočnega SKT (20, 21).

Torej se zdi verjetno, da škoda, ki jo povzroči AH, ni vezana le na standardno ambulantno meritev KT ali na povprečne vrednosti KT. Velika standardna deviacija pri danem povprečnem 24-urnem KT pomeni večjo ali hitreje napredujočo okvaro tarčnih organov.

ZDRAVLJENJE

Dušenje velike variabilnosti KT je težko dosegljiv cilj, ki je v zdravljenju AH prinesel imperativ iskanja zdravil z dolgotrajnim delovanjem, da bi med drugim preprečili tudi farmakološko pogojeno povečanje variabilnosti

KT in učinkovito zniževali KT v celotnem 24-urnem obdobju. Razvili so se matematični indeksi za ocenjevanje delovanja zdravila, od katerih je najbolj znano razmerje med spremembo KT, ki ga je povzročilo zdravilo tik pred naslednjim odmerkom in v času največjega učinka (angl. *trough-to-peak ratio*).

Osnovna naloga zdravil za zniževanje KT je zmanjševanje in vzdrževanje vrednosti KT v priporočenem ciljnem območju. V ta namen imamo po evropskih smernicah na razpolago več enakovrednih skupin zdravil (diuretiki, blokatorji receptorjev beta, antagonist kalcijskih kanalčkov, zaviralci angiotenzinske konvertaze in blokatorji angiotenzinskih receptorjev), ki jih uporabljamo kot posamezne učinkovine, v zadnjem času vse pogostejše v smiselnih kombinacijah. Nova dimenzija v ocenjevanju KT pa je prinesla drugačen pogled na zdravljenje bolnikov z AH. Zaščitni učinek zdravil za zdravljenje hipertenzije je vezan tudi na zmožnost zdravila, da zmanjša variabilnost KT. Nekateri strokovnjaki so glede na zelo pomembno vlogo simpatičnega živčevja pri nihanju KT, razmišljali o pomenu zdravil s centralnim simpatikolitičnim učinkom, ki bi s farmakološko adrenergično deaktivacijo pozitivno vplivala na nenormalno fluktuacijo KT (22, 23). Znano je, da ta zdravila ugodno vplivajo tudi na regresijo hipertrofije levega prekata in metabolni profil. Pomanjkanje prospektivnih študij in številni stranski učinki so verjetno dovolj velik razlog, da se danes obračamo k sodobnim in preverjenim zdravilom, ki so številna in učinkovita. Kljub temu so ciljne vrednosti KT še vedno težko dosegljive. V vseh pomembnejših smernicah za zdravljenje arterijske hipertenzije priznavajo, da je za uspešen nadzor arterijske hipertenzije in zmanjšanje srčnožilnega tveganja pogosto treba uporabiti dve ali več zdravil.

V Evropi smo leta 2009 na podlagi novih dognanj posodobili smernice iz leta 2007. Priporočeno je individualno obravnavanje bolnikov z visokim tveganjem, ki vključuje zgodnejše zdravljenje in hitrejše uvajanje dvotirnega zdravljenja, ker s tem močno omejimo razvoj in okvaro tarčnih organov. Pri tem imajo prednost fiksne kombinacije zdravil, ker se je izkazalo, da močno povečajo zavzetost za zdravljenje (24).

Neposredni dokazi o močnem zaščitnem učinku na srce, žile in ledvice pa so trenutno omejeni samo na kombinacijo zaviralca angiotenzinske konvertaze z antagonistom kalcijevih kanalčkov. Veliki raziskavi ASCOT-BPLA in ACCOMPLISH in njune podraziskave kažejo, da gre pri tej kombinaciji za dobro povezovalo med učinkovitim znižanjem KT in srčnožilno zaščito (25, 26). Kombinacija inhibitorjev sistema renin-angiotenzin (zaviralcev konvertaze ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev) in antagonistov kalcijevih kanalčkov ima močan učinek na KT. Gre za dva različna in komplementarna načina delovanja, ki učinkovito znižujeta KT tudi zaradi aditivnega in sinergističnega delovanja. Pomembno je, da to kombinacijo štejemo za metabolno nevtralno, ker praktično nima škodljivih metabolnih učinkov v primerjavi z drugimi kombinacijami.

Analize podatkov raziskav podpirajo splošno prepričanje o pomenu zmanjševanja variabilnosti KT pri bolnikih z visokim KT, saj je v močni korelaciji z možgansko kapjo in drugimi srčnožilnimi zapleti.

Rothwellova skupina je leta 2011 objavila metaanalizo učinkov zdravljenja na interindividualno variabilnost KT z različnimi skupinami zdravil in ugotovila, da imajo tozadevno najboljše lastnosti diuretiki (brez diuretikov zanke) in antagonisti kalcijevih kanalčkov (27). Avtorji zaključujejo, da so opazovane in nepričakovane razlike v preprečevanju srčnožilnih zapletov med različnimi skupinami zdravil posledica ravno vpliva na variabilnost KT, neodvisno od vpliva na srednji KT.

V raziskavi ASCOT-BPLA, ki je imela velik vpliv na veljavna stališča glede zdravljenja AH, pa je bila kombinacija zaviralca konvertaze in antagonista kalcijevih kanalčkov bistveno učinkovitejša pri zmanjševanju variabilnosti KT od kombinacije atenolola in bendroflumetiazida. Razlika je nastopila zelo zgodaj. Upoštevanje indikatorjev variabilnosti je bolj razložilo izrazito prednost omenjene kombinacije, ki je zagotavljala 24-urni nadzor KT ves čas po odmerku in izboljšala prognozo bolnikov. Zaradi stabilno urejenega KT pride do pozitivnih strukturnih sprememb arterij, kar dodatno zmanjša variabilnost KT. Znano je namreč, da je togost velikih arterij pomemben dejavnik pri pretiranem nihanju tlaka.

Bolniki to kombinacijo dobro prenašajo, ker se morebitni neželeni učinki, ki med drugim tudi omejujejo učinkovitost zdravila, medsebojno izničujejo. Učinkovita je pri vseh oblikah hipertenzije in v različnih populacijah hipertonikov: sladkornih bolnikih, starostnikih in bolnikih z visokim tveganjem za srčnožilne dogodke. Zato je bil pričakovan pojav številnih fiksnih kombinacij različnih inhibitorjev sistema renin-angiotenzin-aldosteron in antagonistov kalcijevih kanalčkov kot ustrezna reakcija na pozitivne rezultate omenjene raziskave, ki je sicer trenutno edina tovrstna raziskava fiksne kombinacije, ki dokazano zmanjšuje tako splošno kot srčnožilno umrljivost ter glavne srčnožilne dogodke, odlikuje pa jo tudi zmanjšano število škodljivih učinkov in boljša zavzetost za zdravljenje (28).

ZAKLJUČEK

Bolniki z dobro nadzorovanim povprečnim KT (ne glede na uporabljeno zdravilo) imajo petkrat večje tveganje za srčnožilne dogodke, če je variabilnost KT od pregleda do pregleda velika. Ponuja se potreba po zdravlilih, ki stabilizirajo in ne samo znižujejo KT. Taka zdravila so najučinkovitejša pri preprečevanju možganske kapi, ki je pogostejši zaplet kot koronarni dogodki in še narašča. Problem je, da v veljavnih smernicah za zdravljenje hipertenzije ne obravnavamo preventive možganske kapi ločeno oz. ne uporabljamo posebnih diagnostičnih strategij za iskanje bolnikov s povečano variabilnostjo KT. Verjetno so potrebne dodatne raziskave, ki bi rešile vprašanje kvantifikacije variabilnosti KT v vsakodnevni klinični praksi, še posebno pri mlajših bolnikih. Lažje in natančneje bi se odločali o izbiri zdravila za zmanjšanje vpliva variabilnosti KT.

Danes vemo, da so v nastanek arterijske hipertenzije, v njeno variabilnost in klinični potek vpleteni številni mehanizmi, zato različna zdravila različno močno in na različen način vplivajo na KT, vse skupaj pa vodi v zmanjšanje tveganja za srčnožilne bolezni. V tem prepletu dejavnikov igra, kot je bilo večkrat poudarjeno, pomembno vlogo prevelika variabilnost KT. Ne smemo pozabiti, da je še vedno najpomembnejša doslednost zdravljenja AH ne glede na uporabljeno zdravilo.

LITERATURA

1. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, et al. Blood pressure and heart rate variability in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res*. 1983; 53 (1): 96–104.
2. Musini VM, Wright JM. Factors affecting blood pressure variability: lessons learned from two systematic reviews of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2009; 4 (5): e5673.
3. Watson R., Lumb MA, Young S, et al. Variation in cuff blood pressure in untreated outpatients with mild hypertension: Implications for initiating antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 1987; 5 (2): 207–11.
4. Parati G, Pomidossi G, Albini F, et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987; 5 (1): 93–8.
5. Conway J, Boon N, Davies C, et al. Neural and humoral mechanisms involved in blood pressure variability. *J Hypertens*. 1984; 2 (2): 203–8.
6. Ramirez AJ, Bertinieri G, Belli L, et al. Reflex control of blood pressure and heart rate by arterial baroreceptors and by cardiopulmonary receptors in unanesthetized rat. *J Hypertens*. 1985; 3 (4): 327–35.
7. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, et al. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. *Hypertension*. 1986; 8 (2): 147–53.
8. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens*. 1998; 16 (12): 1979–87.
9. Grassi G, Turri C, Vailati S, et al. Muscle and skin sympathetic nerve traffic during the »white-coat« effect. *Circulation*. 1999; 100 (3): 222–5.
10. Mancia G, Grassi G, Pomidossi G, et al. Effects of blood pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet*. 1983; 2 (8352): 695–8.
11. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003; 21 (5): 821–48.
12. Pickering TG, James GD, Boddie C, et al. How common is whitecoat hypertension? *JAMA*. 1988; 259 (2): 225–8.
13. Dolan E, Stanton A, Atkins N, et al. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit*. 2004; 9 (6): 307–9.
14. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, et al. Variability between current definitions of »normal« ambulatory blood pressure. Implications in the assessment of white coat hypertension. *Hypertension*. 1992; 20 (4): 555–62.
15. 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): 1401–6.
16. Kolšek B, Dobovišek J, Pirc-Čerček O, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in epidemiology of hypertension [izvleček]. *Journal of Ambulatory Monitoring*. 1990; 142.
17. Parati G, Pomidossi G, Albini F, et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987; 5 (1): 93–8.
18. Sasaki S, Yoneda Y, Fujita H, et al. Association of blood pressure variability with induction of atherosclerosis in cholesterol-fed rats. *Am J Hypertens*. 1994; 7 (5): 453–9.
19. Pierdomenico SD, Lapenna D, Di Tommaso R, et al. Blood pressure variability and cardiovascular risk in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2006; 19 (10): 991–7.
20. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama Study. *Hypertension*. 2000; 36 (5): 901–6.
21. 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): 505–12.
22. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007; 120 (8): 713–9.
23. Lowenthal DT, Affrime MB, Rosenthal L, et al. Dynamic and biochemical responses to single and repeated doses of clonidine during dynamic physical activity. *Clin Pharmacol Ther*. 1982; 32 (1): 18–24.
24. Lund-Johansen P. Hemodynamic changes at rest and during exercise in long-term clonidine therapy of essential hypertension. *Acta Med Scand*. 1974; 195 (1–2): 111–5.
25. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366 (9489): 895–906.
26. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359 (23): 2417–28.
27. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, et al. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375 (9718): 906–15.
28. Mourad JJ, Le Jeune S, Pirollo A, et al. Combinations of inhibitors of the renin-angiotensin system with calcium channel blockers for the treatment of hypertension: focus on perindopril/amlodipine. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26 (9): 2263–76.