

ANALIZA ACTUALĂ A ASPECTELOR TERAPEUTICE MODERNE ÎN TRATAMENTUL HTA ȘI AL COMORBIDITĂȚILOR ASOCIATE

Actual analysis of modern therapeutical aspects in HTA treatment and associated comorbidities

Șef Lucr. Dr. Gabriel Cristian Bejan, Asist. Univ. Dr. Ana Maria Alexandra Stănescu,
Șef Lucr. Dr. Liviu Nicolae Ghilencea, Prof. Dr. Dumitru Matei
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Hipertensiunea arterială reprezintă o amenințare la nivel mondial din cauza consecințelor sale privind morbiditatea și mortalitatea prin bolile cardiovasculare precum infarctul miocardic, AVC sau boala cronică de rinichi.

În România, prevalența hipertensiunii arteriale a înregistrat un trend ascendent de 45% din populația generală, echivalent a 7,4 milioane de persoane, față de 40% înregistrat în anul 2011.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială, boală cardiovasculară, risc cardiovascular

ABSTRACT

High blood pressure is a global threat due to its consequences on morbidity and mortality through cardiovascular diseases such as myocardial infarction, stroke or chronic kidney disease.

In Romania the prevalence of hypertension has registered an upward trend of 45% of the general population equivalent of 7.4 million persons compared to 40% in 2011.

Keywords: hypertension, cardiovascular disease, cardiovascular risk

INTRODUCERE

La nivel european, hipertensiunea arterială înregistrează o prevalență între 30 și 45%, trendul fiind crescător odată cu vârsta (1,2).

Ponderea pacienților hipertensivi care urmau tratament în România a crescut de la 59,2% în 2012 la 75,2% în 2016, dar în continuare, pentru aproximativ 70% dintre aceștia, nu s-a obținut controlul hipertensiunii arteriale la valori sub 140/90 mmHg, conform studiului SEPHAR III (3).

Sunt numeroase afecțiuni care asociază hipertensiunea arterială, cum sunt psoriazisul și sindromul metabolic; acestea pot asocia hipertensiune arterială fiecare de sine stătător, cu un risc crescut atunci când pacientul are atât psoriazis, cât și sindrom metabolic (4-6).

De asemenea, se ridică problema hipertensiunii arteriale la copii și la gravide, aceste două categorii necesitând o atenție sporită din punct de vedere terapeutic, mai ales în cazul asocierii altor comorbidități cum este psoriazisul (7-9).

Scopul lucrării este reprezentat de rolul medicului de familie în prevenția bolilor cardiovasculare la pacienții hipertensivi, boli precum infarctul miocardic, AVC ischemic, boala arterială periferică sau boala cronică de rinichi prin modificarea stilului de viață, scăderea valorilor tensionale prin aplicarea tratamentului medicamentos antihipertensiv și combaterea factorilor de risc cardiovascular asociați hipertensiunii arteriale.

Autor corespondență:

Șef Lucr. Dr. Gabriel Cristian Bejan, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Bulevardul Eroii Sanitari 8, București
E-mail: crrsty1@yahoo.com

Aspecte ale tratamentului hipertensiunii arteriale

În primul rând, medicul va recomanda modificarea stilului de viață al pacientului hipertensiv, adică acele măsuri care se adresează combaterii factorilor de risc modificabili, și anume renunțarea la fumat, reducerea greutății corporale corespunzătoare unui indice de masă corporală între 20 și 25 kg/m², desfășurarea de activitate fizică 2,5-5 ore pe săptămână de intensitate cel puțin moderată, scăderea ingestiei de alcool la 20 grame pe zi (echivalentul a 2 pahare la bărbați) și 10 grame pe zi (adică un pahar în cazul femeilor), reducerea ingestiei de sare la un nivel sub 5 grame pe zi, creșterea consumului de fructe și legume la un nivel de 30-45 grame de fibre pe zi obținut din 200 grame fructe pe zi (de 2-3 ori pe zi) și 200 grame de legume zilnic (de 2-3 ori pe zi), consumul produselor lactate degresate cu conținut redus de grăsime saturate și creșterea procentului de acizi grași polinesaturați în alimentație rezultat din consumul a cel puțin două mese de pește pe săptămână, dintre care una să fie de pește oceanic (10,11).

Studii recente au dus la reevaluarea țintei tensiunii arteriale sistolice de 130 mmHg, au fost evaluați pacienți cu tensiunea arterială sistolică <140 mmHg într-un grup și < 120 mmHg în alt grup, nu au fost diferențe semnificative între cele două grupuri din punct de vedere al infarctului miocardic, al decesului prin boală cardiovasculară sau al accidentului vascular, ceea ce a dus la creșterea pragului pentru inițierea terapiei antihipertensive la 140 mmHg (12,13).

Valorile țintă pentru tensiunea arterială în populația generală sunt sub 140 mmHg pentru TAS și sub 90 mmHg pentru TAD, iar în cazul pacienților diabetici se recomandă scăderea TAD sub 80 mmHg (14).

În ceea ce privește măsurarea tensiunii arteriale în cabinet, este de preferat să fie folosite dispozitivele electronice (oscilometrice) ale brațului superior auscultării (gradul C); se consideră că o medie a tensiunii sistolice ≥ 140 mm Hg sau diastolic ≥ 90 mm Hg este ridicată, iar sistolica între 130 și 139 mm Hg și/sau diastolica între 85 și 89 mm Hg este înalt-normală (gradul C) (15).

Recomandările de rutină în ceea ce privește testele de laborator ale persoanelor hipertensive includ: electrocardiograma și biochimie, sumarul de urină, glicemie și/sau hemoglobina glicozilată, colesterolul total, HDL-colesterolul, LDL-colesterolul și trigliceridele, albuminuria la pacienții diabetici, în timpul fazei de întreținere a managementului hipertensiunii, testele (inclusiv cele pentru electro-

liți, creatinină și lipidele) trebuie repetate cu o frecvență în funcție de starea clinică a pacientului (15).

Tratamentul medicamentos

Tratamentul medicamentos al tensiunii arteriale se bazează pe administrarea separată sau combinată a principalelor clase de medicamente antihipertensive, și anume diureticele tiazidice, inhibitorii enzimii de conversie a angiotensinei IEC, blocații ai receptorilor de angiotensină BRA, calciu-blocante BCC și betablocante, aceste clase de medicamente exercitând un efect hipotensor relativ egal.

Indicația tratamentului antihipertensiv va ține cont de valoarea tensiunii arteriale și de riscul cardiovascular al pacientului (16).

Pacienții cu hipertensiune de gradul 3 sau gradul 1 și 2, dar cu un risc cardiovascular total înalt sau foarte înalt, au indicație pentru aplicarea tratamentului medicamentos imediat cu una sau mai multe clase de antihipertensive (17).

În cazul pacienților cu hipertensiune de grad 1 sau 2 și cu risc cardiovascular total moderat, se vor indica măsurile cu privire la schimbarea stilului de viață pe o perioadă de câteva săptămâni, în timp la cei cu hipertensiune gradul 1 fără alți factori de risc cardiovascular se va indica tot schimbarea stilului de viață pentru câteva luni, urmând ca în funcție de efectul asupra scăderii tensiunii arteriale să se ia decizia administrării tratamentului medicamentos la momentul oportun (18).

Se recomandă ca, în cazul în care tensiunea arterială nu este controlată cu unul sau două antihipertensive, să nu se crească doza medicamentelor administrate, din cauza creșterii riscului efectelor adverse, și să se asocieze un alt antihipertensiv dintr-o clasă diferită (19).

Ghidul European al Societății de Cardiologie recomandă în cazul asocierii medicației antihipertensive pentru scăderea și controlul valorilor tensionale la pacienții cu risc înalt folosirea a trei antihipertensive precum diuretic tiazidic cu IEC și calciu-blocant DHP sau diuretic tiazidic cu blocant de receptor de angiotensină și calciu-blocant DHP.

Riscul cardiovascular total reprezintă criteriul principal al aplicării tratamentului medicamentos la toți pacienții hipertensivi, iar calcularea lui se va ține cont de riscograma SCORE (20).

La pacienții cu risc scăzut sau moderat evaluat, conform scalei de risc SCORE, la calcularea riscului cardiovascular total trebuie luate în considerare și afectarea subclinică de organ țintă precum HVS, prezența de plăci de aterom la nivel carotidian sau microalbuminurie 30-300 mg/24 ore, deoarece

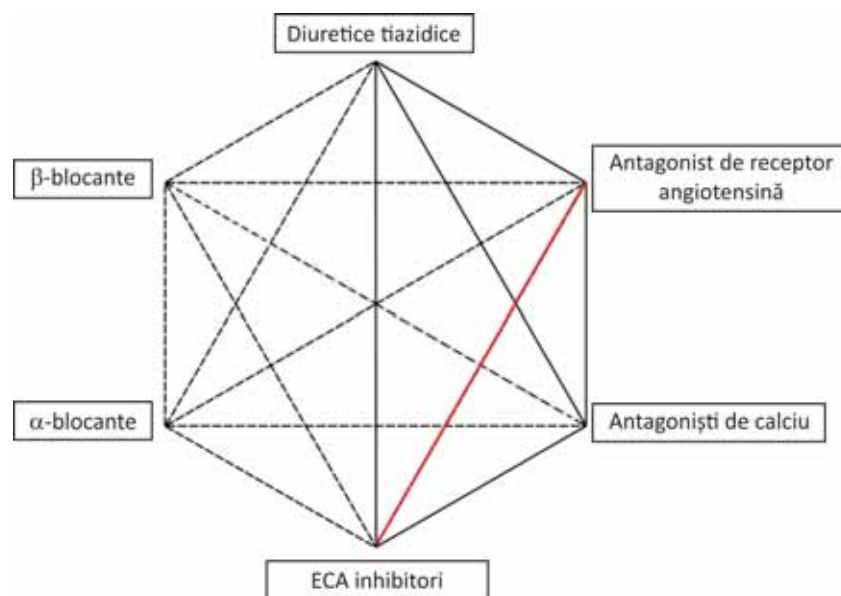


FIGURA 1. Regulile terapeutice de asociere a principalelor clase de medicamente antihipertensive

afectarea subclinică a organelor țintă în hipertensiune este considerată un predictor independent de mortalitate de cauză cardiovasculară (21).

În cazul pacienților cu factori de risc cardiometabolici precum dislipidemia sau toleranța alterată la glucoză, se indică evitarea betablocantelor și a diureticelor tiazidice în schema de tratament deoarece cresc riscul apariției diabetului zaharat (22).

Persoanele cu diabet zaharat, cu BVC cunoscută, albumină crescută în urină, boală renală, trebuie să primească primească un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), un blocant al receptorilor de angiotensină (ARB) ca terapie de primă linie, acestea fiind în concordanță cu Hypertension Canada și Diabetes Canada, care s-au bazat pe studii clinice randomizate (23,24).

Contraindicațiile diverselor clase de medicamente antihipertensive sunt reprezentate de gută în cazul diureticelor tiazidice, de astmul bronșic sau blocul atrioventricular de gradul 2 sau 3 în cazul betablocantelor, de sarcină, hiperpotasemie, edem angioneurotic sau stenoză bilaterală de arteră renală în cazul inhibitorilor de enzimă de conversie ai angiotensinei, de sarcină, hiperpotasemie sau stenoză bilaterală de arteră renală în cazul blocanților receptorilor de angiotensină, de insuficiența ventriculară stângă severă sau blocul atrioventricular de gradul 2 sau 3 pentru blocantele canalelor de calciu nondihidropinice sau insuficiența renală acută ori cronică severă (RFG sub 30 ml/min) în cazul diureticelor antialdosteronice.

Pe lângă scăderea valorilor tensionale, diversele clase de medicamente antihipertensive au și efecte

de clasă care le indică în diverse afecțiuni asociate hipertensiunii arteriale. Astfel, în cazul afectării de organe țintă precum HVS, sunt indicate IECA, BCC sau BRA, în ateroscleroză sunt indicate IECA și BCC, cu efect favorabil atât pe scăderea valorilor tensionale, cât și în regresia plăcilor de aterom și stabilizarea acestora, sau IECA și BRA în nefroangi-scleroză cu microalbuminurie (25,26).

În cazul bolilor cardiovasculare asociate HTA precum infarctul miocardic sechelar se indică administrarea betablocantelor, IECA, BRA, în cazul bolii cardiace ischemice – administrarea de betablocant și BCC, în cazul insuficienței cardiace – administrarea de diuretic, antialdosteronic, betablocant, IECA sau BRA, în cazul anevrismului de aortă – administrarea de betablocant. Pentru prevenirea apariției fibrilației atriale, efect favorabil au administrarea de BRA, IECA, betablocantele și diureticile antialdosteronice, iar în ceea ce privește controlul alurii ventriculare, sunt utile betablocantele și BCC non-dihidropiridine, în boala cronică de rinichi sunt utile IECA și BRA, iar în boala arterială periferică sunt de preferat IECA și cu BCC de tipul dihidropiridinelor (25,26).

La pacienții vârstnici cu HTA sistolică izolată, este de preferat administrarea diureticelor și a BCC (27).

La pacienții cu sindrom metabolic, efecte favorabile au IECA, BRA și BCC. Efecte favorabile cardiometabolice în cazul diabetului zaharat asociat HTA au IECA și BRA. La femeile gravide, se preferă administrarea metil-dopa, a betablocantelor și a BCC (28).

La pacienții de rasă neagră, s-a observat efectul favorabil al diureticelor asociate cu BCC.

Tratamentul factorilor de risc asociați

Tratamentul complex al hipertensiunii arteriale se referă nu numai la scăderea valorilor tensionale, ci și la tratamentul celorlalți factori de risc cardiovascular precum dislipidemia sau diabetul zaharat.

Pacienții hipertensivi ce asociază diabet zaharat sau au un risc SCORE > 5% vor primi tratament hipolipemiant cu statine ce exercită și un efect de stabilizare a plăcilor de aterom (29).

Scăderea valorilor glicemiei reprezintă o altă verigă importantă la pacientul hipertensiv deoarece este dovedit că diabetul zaharat este un factor de risc cardiovascular major.

Tratamentul antidiabetic oral se va face de primă intenție cu metformin, dacă nu există contraindicații, care face parte din clasa biguanide – cu efect pe scăderea rezistenței la insulină pentru atingerea țintei terapeutice în cazul HbA1c de sub 7% (30).

Pacienții cu antecedente patologice de boală cardiovasculară aterosclerotică – precum boala coronariană ischemică, infarct miocardic sechelar, AVC ischemic ateromatoză carotidiană, boală arterială periferică – au indicație pentru tratament antiagregant plachetar cu aspirină în doză de 75-100 mg/zi (31).

Pacienților cu intoleranță gastrică sau bronhospasm la aspirină li se va administra clopidogrel 75 mg/zi.

În ceea ce privește terapia combinată, s-a efectuat un studiu pe 6.946 de participanți cu diabet zaharat de tip 2. 2.842 de participanți au fost considerați „cu risc ridicat”, din cauza unui precedent cardiac, cerebrovascular sau renal. Concluziile studiului au arătat că asocierea benazepril/amlodipina a redus apariția evenimentului primar comparativ cu benazepril/tiazid la toți subiecții cu diabet zaharat (8,8% vs 11%, HR 0,79, CI 95% CI 0,68-0,92) și la subgrupul de subiecți care au fost considerați cu risc ridicat (13,6 vs. 17,3%, HR 0,77, CI 95% 0,64-0,93) (32).

În cazul pacienților hipertensivi tineri cu vârsta sub 40 ani, trebuie luată în calcul o posibilă cauză secundară de hipertensiune. Cele mai frecvente cauze de hipertensiune secundară sunt reprezentate de bolile renale (precum cele renoparenchimatoase, GNC, boala polichistică renală, nefropatia diabetică, pielonefrita), cauzele renovasculare – stenoza aterosclerotică de arteră renală, vasculita, ocluzia de arteră renală prin tromboză sau embolie –, boli endocrine precum hiperaldosteronism primar (sin-

drom Conn), hipertiroidia, acromegalia, secreția medulosuprarenală în exces de catecolamine (feocromocitom), secreția în exces a glucocorticoizilor sau tratament cu antiinflamatorii steroidiene (boală/sindrom Cushing) sau alte situații clinice predispozante precum sindromul de apnee în somn, sarcina cu eclampsia, coarctarea de aortă, precum și afecțiunile neurologice precum hipertensiunea intracraniană. La această categorie de pacienți, medicul de familie trebuie să determine posibilă cauză secundară de hipertensiune secundară prin efectuarea unei anamneze complete, determinarea semnelor sau simptomelor sugestive, examen clinic și probe biologice. Pentru confirmarea diagnosticului de HTA secundară, medicul de familie va colabora cu medicii specialiști (cardiolog, internist, urolog, nefrolog, endocrinolog, neurolog, pneumolog) în vederea efectuării de investigații paraclinice precum ecografie Doppler, CT sau RMN cu substanță de contrast, angio RMN cu substanță de contrast, angiografia intraarterială renală, poligrafia ventilatorie nocturnă.

CONCLUZII

Populația României a înregistrat o incidență în creștere a hipertensiunii arteriale, fenomen explicabil prin îmbătrânirea populației și adoptarea unui stil de viață nesanogenetic de către cei mai tineri.

Medicul de familie are un rol cheie în diagnosticarea pacienților cu hipertensiune arterială și prevenirea bolilor cardiovasculare asociate hipertensiunii arteriale precum infarctul miocardic, AVC ischemic sau boala arterială periferică prin recomandarea schimbării stilului de viață și prin administrarea tratamentului antihipertensiv în funcție de comorbidități și de factorii de risc cardiovascular asociați.

În cadrul activității de dispensarizare a pacienților hipertensivi, în vederea creșterii complianței la tratament și la măsurile de schimbare a stilului de viață, medicul de familie va trebui să dezvolte o comunicare empatică cu pacientul, să explice acestuia legătura dintre stilul de viață și hipertensiunea arterială, împreună cu complicațiile acesteia precum bolile cardiovasculare, să încurajeze pacientul în sensul identificării factorilor de risc ce trebuie modificați și să monitorizeze permanent progresele pacientului.

În cazul pacienților tineri, medicul de familie va trebui să ia în considerare o eventuală cauză secundară de HTA.

Pacienții hipertensivi vor fi evaluați cel puțin o dată la 2 ani din punctul de vedere al factorilor de

risc cardiovascular asociați și al afectării asimptomatice de organ țintă.

O regresie în ceea ce privește afectarea de organe țintă reflectă un control eficient al tensiunii arte-

riale și protecția pacientului față de bolile cardiovasculare pe termen lung.

BIBLIOGRAFIE

- Pereira M., Lunet N., Azevedo A., Barros H.** Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009; 27:963-975.
- Costanzo S., Di Castelnuovo A., Zito F., Krogh V., Siani A., Arnout J. et al.** Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in healthy unrelated male-female pairs of European regions: the dietary habit profile in European communities with different risk of myocardial infarction: the impact of migration as a model of geneenvironment interaction project. *J Hypertens* 2008; 26:2303-2311.
- Dorobantu M., Tautu O.F., Dimulescu D., Sinescu C., Gusbeth-Tatomir P., Arsenescu-Georgescu C., Mitu F., Lighezan D., Pop C., Babes K., Giuca A., Branza I., Udrescu M., Herdea V., Darabont R.** Perspectives on hypertension's prevalence, treatment and control in a high cardiovascular risk East European country: Data from the SEPHAR III survey. *J Hypertens*. 2018 Mar; 36(3):690-700
- Stănescu A.M.A., Matei A., Grăjdeanu I.V., Appiah E.A., Giurcăneanu C.** The multifactorial approach in the management of psoriasis and its associated comorbidities. *Revista Practica Medicală* 2016; 11,1(43): 49-52
- Stănescu A.M.A., Matei A., I Grăjdeanu I.V., Appiah E.A., Păpărașu C., Giurcăneanu C.** Asocierea între psoriazis și sindromul metabolic, corelată cu deficitul vitaminei D în ambele afecțiuni. *Revista Medicală Română* 2016; 1: 81-85
- Stănescu A.M.A., Goanta A.M., Ignatescu R., Appiah E.A., Grăjdeanu I.V., Ioniță L.** Aspecte comparative la om și animal în diagnosticul sindromului metabolic și disfuncției metabolice asociate obezității. *Revista Practica Medicală* 2017; 12, 4(53): 250-255
- Stănescu A.M.A., Grăjdeanu I.V., Diaconu C., Iancu M.A., Ștefani C.** Evoluția psoriazisului prenatal și postnatal, afectarea fătului, modificări imune și hormonale, tratament. *Practica Medicală*. Vol.13, Nr. 1(54): 2018; 36-40.
- Stănescu A.M.A., Diaconu C., Iancu M.A., Bejan G.C., Ștefani C., Grăjdeanu I.V.** Psoriazisul și bolile cardiovasculare: Actualități în cercetarea medicală, *Revista Medicală Română*, Vol LXV, Nr. 1: 2018; 41-44
- Stănescu A.M.A., Grăjdeanu I.V., Appiah E.A., Bejan G.C.** Abordare diferențiată a psoriazisului în funcție de vârsta pacientului. *Practica Medicală* Vol. 12, Nr.4(53): 2017; 204-207
- Verberk W.J., Kroon A.A., Lenders J.W., Kessels A.G., van Montfrans G.A., Smit A.J. et al.** Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: A randomized, controlled trial. *Hypertension* 2007; 50:1019-1025.
- Dickinson H.O., Mason J.M., Nicolson D.J., Campbell F., Beyer F.R., Cook J.V. et al.** Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: A systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006; 24:215-233.
- G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al.** 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*, 34 (2013), pp. 2159-2219
- P.A. James, S. Oparil, B.L. Carter et al.** 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*, 311 (2014), pp. 507-520
- UK Prospective Diabetes Study Group** Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317:703-713.
- Stella S. Daskalopoulou, Doreen M. Rabi, Kelly B. Zarnke et al.** The 2015 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension, *Canadian Journal of Cardiology*, Volume 31, Issue 5, 2015, Pages 549-568,
- Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M. et al.** European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33:1635-1701.
- Collins R., Mac Mahon S.** Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272-298.
- Zanchetti A., Grassi G., Mancia G.** When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. *J Hypertens* 2009; 27:923-934.
- Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J.** Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: Meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122:290-300.
- Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P., Sans S., Menotti A., De Backer G. et al.** Estimation of 10-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003.
- Sehestedt T., Jeppesen J., Hansen T.W., Rasmussen S., Wachtell K., Ibsen H. et al.** Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012; 30:1928-1936.
- Elliott W.J., Meyer P.M.** Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: A network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:201-207.
- A.A. Leung, K. Nerenberg, S.S. Daskalopoulou et al.** Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension, *Can J Cardiol*, 32 (2016), pp. 569-588
- R.E. Gilbert, D. Rabi, P. LaRochelle et al.** Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Treatment of hypertension, *Can J Diabetes*, 37 (Suppl. 1) (2013), pp. S117-S118
- van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M., Brugs J.J., Fox K., Mourad J.J., Boersma E.** Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: A meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33:2088-2097
- Costanzo P., Perrone-Filardi P., Petretta M., Marciano C., Vassallo E., Gargiulo P. et al.** Calcium channel blockers and cardiovascular

- outcomes: A meta-analysis of 175 634 patients. *J Hypertens* 2009; 27:1136-1151.
27. **Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., Staessen J.A., Liu L., Dumitrascu D. et al.** Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887–1898.
28. **Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C., Cifkova R., Ferreira R., Foidart J.M. et al.** ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32:3147–3197.
29. **Taylor F., Ward K., Moore T.H., Burke M., Davey Smith G., Casas J.P., Ebrahim S.** Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD004816.
30. **Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, et al.** Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364:818–828.
31. **Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R. et al.** Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849–1860.
32. **M.A. Weber, G.L. Bakris, K. Jamerson et al.** Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 56 (2010), pp. 77-85.