

# Chronoterapia v liečbe hypertenzie

MUDr. Anton Dlesk, doc. MUDr. Gabriel Kamenský, CSc., FESC

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava

Artériová hypertenzia predstavuje závažný medicínsky a socioekonomický problém, pretože vysoký krvný tlak zostáva celosvetovo hlavnou príčinou smrti a kardiovaskulárnej morbidít. Adekvátne kontrolovaná hypertenzia na Slovensku i vo svete nie je dlhodobo uspokojivá. Stále existuje značná časť pacientov, ktorí si svoje ochorenie neuvedomujú, alebo ak si ho uvedomujú, neliečia sa. Závažný problém predstavuje najmä rezistentná hypertenzia, pri ktorej je kontrola krvného tlaku najviac problematická. Krvný tlak podlieha počas 24 hodín variabilite, v noci sú jeho hodnoty o 10 – 20 % nižšie ako cez deň. Absencia fyziologického nočného poklesu tlaku krvi je u hypertonikov asociovaná so subklinickým orgánovým poškodením a podľa výsledkov niektorých štúdií aj s vyššou kardiovaskulárnou mortalitou. Podávaním antihypertenzív vo večerných hodinách možno dosiahnuť lepšiu kontrolu krvného tlaku úpravou patologického diurnálneho rytmu. Pozitívny efekt večerného podávania antihypertenzív na pokles nočného tlaku krvi bol zaznamenaný v niektorých významných klinických štúdiách. Dostupné dáta naznačujú, že u non-dipperov možno zlepšiť prognózu zvýšením poklesu nočného krvného tlaku správnou titráciou a plánovaním antihypertenzívnej liečby. Na druhej strane závery dostupných klinických štúdií zaoberajúcich sa problematikou prognostického významu variability krvného tlaku počas 24 hodín nie sú v tomto ohľade jednotné. Stále nie je dostupný presvedčivý dôkaz, že farmakologická korekcia abnormálnej variability tlaku krvi je asociovaná so zlepšením prognózy, čo zdôrazňuje potrebu ďalších intervenčných štúdií.

**Kľúčové slová:** rezistentná hypertenzia, dipping, non-dipping, diurnálny rytmus, ambulantné monitorovanie tlaku krvi, chronoterapia.

## Chronotherapy in the treatment of hypertension

Hypertension represents a severe medical and socioeconomic problem, because high blood pressure still remains an essential cause of death and cardiovascular morbidity worldwide. Adequate control of hypertension in Slovakia and also in the world is not satisfactory. There is still a notable group of patients who do not notice their disease, or if they do, are not treated. Resistant hypertension presents an especially serious problem, because blood pressure control in this group of patients is most problematic. A variability of blood pressure during 24 hours occurs, and there is a decline in nocturnal values about 10-20% compared to daytime. Absence of physiological nocturnal fall of blood pressure in hypertensive patients is associated with target organ damage and according the results of some trials, also with a higher cardiovascular mortality. Administration of antihypertensive drugs at bedtime could modify a pathological diurnal rhythm, and thus lead to a better blood pressure control. A positive effect of bedtime administration of antihypertensive drugs on the nocturnal fall of blood pressure has been documented in some important clinical trials. Available data has suggested that higher nocturnal decline of blood pressure in nondippers reached by a correct titration and dosage of antihypertensive treatment could improve prognosis. Results of available clinical trials which evaluate a prognostic significance of blood pressure are not in this consideration unified. However, there is still a lack of valid evidence that pharmacological correction of abnormal blood pressure variability is associated with a better prognosis, and thus emphasises the need for further interventional studies.

**Key words:** resistant hypertension, dipping, nondipping, diurnal rhythm, ambulatory blood pressure monitoring, chronotherapy.

Via pract., 2011, 8 (1): 9–12

## Úvod

Hypertenzia sa dostala celosvetovo na prvé miesto spomedzi všetkých rizikových faktorov aterosklerózy nielen ako príčina celkovej mortality, ale aj mortality na koronárnu chorobu srdca, náhlu cievnu mozgovú príhodu, srdcové zlyhávanie, periférne artériové obliterujúce ochorenie a obličkové zlyhanie. Podľa údajov z roku 2000 má vo svete hypertenziu asi miliarda ľudí (jedna tretina v rozvinutých a dve tretiny v rozvojových krajinách) (1). Napriek množstvu dôkazov, že zníženie tlaku krvi (TK) podstatne znižuje kardiovaskulárne riziko, štúdie uskutočnené na viacerých kontinentoch, ako aj v niekoľkých európskych krajinách ukazujú, že značná časť hypertonikov si svoje ochorenie neuvedomuje, alebo, ak si aj uvedomuje, tak sa nelieči (2). Cieľové hodnoty

TK sa aj v súčasnosti nedosahujú adekvátne. Ešte horšia je situácia v dosahovaní cieľových hodnôt odporúčaných u diabetikov a veľmi rizikových pacientov, čo vysvetľuje, prečo vysoký TK zostáva základnou príčinou smrti a KV morbidít (3).

**Prevalencia hypertenzie na Slovensku**  
vo vekovej skupine od 25 do 64 rokov podľa výsledkov programu CINDI (4) narastá a svojím rozsahom patrí medzi najvyššie v Európe (približne 42 %). Počet hospitalizácií z dôvodu zle kontrolovanej hypertenzie je stále vysoký, neklesá incidencia nových akútnych koronárnych príhod, mozgových porážok ani hospitalizácií na srdcové zlyhávanie. Podľa výsledkov projektov CINDI a MONIKA z rokov 2002 a 2003 až 71 % hypertonikov v 1. štádiu artériovej hypertenzie a 47 % hypertonikov v 2. štádiu hypertenzie

nebolo vôbec liečených. Z liečených hypertonikov vo všeobecnej populácii má krvný tlak kontrolovaný iba asi 21 % (5, 6).

V súčasnosti sa venuje veľká pozornosť pacientom s **rezistentnou hypertenziou**, pretože kontrola TK je v tejto skupine hypertonikov najviac problematická. Hypertenzia je definovaná ako rezistentná alebo refraktérna na liečbu, ak terapeutický plán zahŕňajúci dodržiavanie zásad správnej životosprávy a preskripciu troch a viacerých antihypertenzív v adekvátnych dávkach vrátane diuretika zlyhal a nevedel k dostatočnému poklesu systolického a diastolického krvného tlaku. **Príčiny rezistentnej hypertenzie** sú rôzne, medzi najčastejšie patria: **nedostatočná spolupráca pri terapii, nedostatočná spolupráca pri zmene životného štýlu, ireverzibilné alebo**

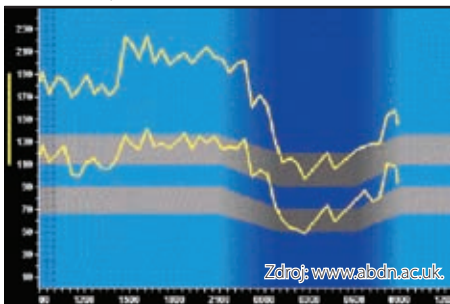
**ťažko reverzibilné orgánové poškodenie, objemové preťaženie** (z dôvodu neadekvátnej diuretickej terapie, progresie renálnej insuficiencie, vysokého príjmu sodíka, hyperaldosteronizmu), **pokračovanie v užívaní látok zvyšujúcich TK, obštrukčné spánkové apnoe a sekundárna príčina**. Pacienti s rezistentnou hypertenziou majú väčšie riziko cievnnej príhody, renálnej insuficiencie a kardiovaskulárnych morbidít než pacienti, u ktorých je krvný tlak dobre kontrolovaný.

### Cirkadiálny rytmus krvného tlaku

Hodnoty TK sa počas 24 hodín menia. TK podlieha podobne ako množstvo iných biologických signálov cirkadiálnemu rytmu, vrcholové hodnoty dosahuje v skorých ranných hodinách, v noci dochádza za fyziologických okolností k jeho poklesu. **Cirkadiálny rytmus TK** je dôsledkom existencie špeciálnej populácie neurónov v suprachiazmatickom jadre predného hypotalamu. Na regulácii cirkadiálneho rytmu mnohých biologických funkcií, a teda aj krvného tlaku, sa významnou mierou podieľa **autonómny nervový systém**, ktorý zohráva dôležitú úlohu v sprostredkovaní variability TK a jeho poruchy preto môžu nepriaznivo ovplyvniť **diurnálny index**.

**Ambulantné monitorovanie TK** (obrázok 1) umožnilo identifikovať na základe zmien diurnálneho indexu **4 rôzne profily**. Preukázalo sa, že tieto fenomény sú asociované s rozličným stupňom orgánového poškodenia. Pokles nočného TK o 10 – 20 % (**dipping**) je súčasťou fyziologického diurnálneho rytmu TK. Jeho absencia (**non-dipping**) je u hypertonikov častá a je asociovaná so subklinickým orgánovým poškodením, akým je hypertrofia ľavej komory a mikroalbuminúria, zvýšeným výskytom cerebrovaskulárnych a kardiovaskulárnych príhod. Pretrvávanie vysokého TK v noci predstavuje záťaž pre kardiovaskulárny systém, pretože na adekvátnu perfúziu orgánov je potrebný nižší TK v porovnaní s dennou periódou. Taktiež pokiaľ ide o obličky, počas odpočinku je tonus aferentnej arterioly nižší, a tým pri vyššom

**Obrázok 1.** Profil 24-hodinového tlaku krvi ukazujúci nočný pokles u hypertonika. U väčšiny ľudí klesne počas noci TK o 10 až 20 %.



TK stúpa aj tlak v glomeruloch. Preto vysoký TK v noci poškodzuje srdce, cievne štruktúry a obličky. U niektorých hypertonikov nedochádza k poklesu TK v noci vôbec, naopak, jeho hodnoty sú v nočných hodinách vyššie ako cez deň (**reverse dipping**). Prognóza pacientov s takto abnormálnym diurnálnym rytmom je ešte menej priaznivá ako u non-dipperov. Kario a spol. zaznamenali u pacientov s reverzným dippingom päťkrát vyššiu mortalitu na kardiovaskulárne príhody v porovnaní s hypertonikmi s iným diurnálnym rytmom. Na druhej strane jedinci s excesívnym poklesom nočného TK, t.j. o viac ako 20 % (**extreme dipping**) môžu byť vystavení väčšiemu riziku cerebrovaskulárnych príhod (7).

V súčasnosti sa v manažmente pacientov s artériovou hypertenziou čoraz viac využíva ambulantné monitorovanie TK. Väčšina štúdií ukázala, že priemerný 24-hodinový ambulantný TK je lepším prediktorom morbidity a mortality ako TK získaný počas návštevy u lekára alebo doma. Niektoré štúdie hodnotiace denný a nočný ambulantný TK uvádzajú, že prognostická hodnota denného aj nočného ambulantného TK je podobná (8, 9, 10). Iné práce však poukázali na to, že nočný TK je signifikantne lepším prediktorom kardiovaskulárneho rizika a mortality než denný TK (11, 12, 13, 14). Niektoré štúdie pozorovali signifikantne lepšiu prognózu u pacientov s väčším poklesom nočného ambulantného TK (15, 16), iné túto skutočnosť nepotvrdili (10, 17). Non-dipping odráža neschopnosť mechanizmov regulovať TK. Dlhotrvajúca alebo závažná hypertenzia, hyperaldosteronizmus, diabetes, autonómna dysfunkcia a chronické renálne ochorenie boli asociované s vyššou prevalenciou non-dippingu.

### Hlavné determinanty abnormálneho diurnálneho profilu

**Hlavným determinantom cirkadiánnej variability TK** sa zdá byť **aktivita sympatikového nervového systému**. Niektoré štúdie poukázali na skutočnosť, že fyziologický pokles sympatikovej aktivity je u non-dipperov oslabený. Grassi a spol. (18) zistili u hypertonikov so závažným stupňom non-dippingu, resp. so vzostupom TK v noci, najvyššiu úroveň sympatikovej aktivity práve v skorých ranných hodinách, kedy je aj incidencia kardiovaskulárnych príhod najvyššia. Je preto možné, že ranný vzostup sympatikovej aktivity prispieva k horšej prognóze non-dipperov. Poukázali na to, že medzi stupňom sympatikovej aktivity a veľkosťou poklesu nočného systolického alebo diastolického TK existuje úzka inverzná asociácia. Je však potreb-

né poznamenať, že pacienti s poruchou autonómneho nervového systému s veľmi nízkou sympatikovou a parasympatikovou aktiváciou majú tiež vysokú incidenciu non-dippingu.

Niektoré štúdie poukázali na to, že redukcia, prípadne inverzia fyziologického nočného poklesu TK, je u niektorých subjektov asociovaná s vysokým príjmom sodíka a citlivosťou na jeho príjem. Fukuda a spol. (19) vyslovili **hypotézu**, podľa ktorej **k poklesu TK nedochádza v noci pre nižšiu schopnosť vylúčiť sodík cez deň**. Preto na udržanie 24-hodinovej nátrievej homeostázy krvný tlak v noci stúpa, aby zvýšil exkréciu sodíka. Ide o mechanizmus tlakom vyvolanej nátrieuréy – kompenzačné zvýšenie exkrécie sodíka a udržanie nátrievej homeostázy. V súlade s touto hypotézou sa u malej skupiny pacientov s hypertenziou senzitivnou na príjem soli a non-dipping profilom podarilo obnoviť nočný pokles TK po týždňovej reštrikcii príjmu soli alebo podávaním tiazidových diuretik. Fukuda a spol. uvádzajú, že znížená schopnosť obličiek vylúčiť sodík môže nastať v dôsledku redukovanej glomerulárnej filtrácie alebo v dôsledku zvýšenej tubulárnej reabsorbcie sodíka, napr. pri primárnom hyperaldosteronizme (20).

Oslabenie poklesu nočného systolického/diastolického TK v priemere o 5 % spôsobuje nárast kardiovaskulárnej mortality o 20 %. Pacienti s oslabeným poklesom TK v noci alebo dokonca s jeho vzostupom majú horšiu kardiovaskulárnu prognózu.

### Zohľadnenie chronoterapie v liečbe hypertenzie v klinických štúdiách

**Positívny efekt večerného podávania antihypertenzív na redukcii nondippingu** bol zaznamenaný vo viacerých klinických štúdiách. **Hermida a spol.** (21) sledovali použitím ambulantného monitorovania TK u 250 pacientov s rezistentnou hypertenziou vplyv chronoterapie na redukcii TK. Pacienti užívajúci tri antihypertenzíva boli rozdelení do dvoch skupín. V prvej skupine užívali všetky antihypertenzíva ráno, v druhej skupine sa začalo podávať jedno antihypertenzívum večer. Pokiaľ pacienti užívali všetky lieky ráno, nebol po trojmesačnej liečbe zaznamenaný žiadny rozdiel vo výsledkoch. Významná zmena nastala v skupine, v ktorej sa začalo podávať jedno antihypertenzívum večer. Po trojmesačnej liečbe boli hodnoty ambulantne monitorovaného TK výrazne nižšie oproti východiskovým hodnotám, bol zaznamenaný pokles TK o 37 % a tento rozdiel bol štatisticky významný. Výsledky tejto prospektívnej inter-

venčnej štúdie ukazujú, že priaznivý efekt novej terapeutickú schémy, pozostávajúcej zo začlenenia jedného antihypertenzíva do večerných hodín, bol výrazne vyšší v nočných než denných hodinách. Chronoterapia vyústila do významnej redukcie prevalence nondippingu z 84 % na 43 %. Ak sa jeden z liekov presunul do večerných hodín, efekt na pokles TK bol trikrát väčší u nočného než denného priemerného TK. Signifikantný pokles TK u pacientov užívajúcich jedno antihypertenzívum vo večerných hodinách bol porovnateľný bez ohľadu na použitý liek.

V štúdií **Syst-Eur** (9) s nitrendipínom dávkaným vo večerných hodinách bol pokles predovšetkým nočného systolického TK asociovaný s redukciami kardiovaskulárnej morbidity a mortality. U pacientov s nedostatočným nočným poklesom TK bola zaznamenaná vyššia incidencia cievnnej mozgovej príhody a infarktu myokardu než u pacientov s normálnym diurnálnym profilom TK. V placebom kontrolovanej skupine nočný systolický TK lepšie predikoval kardiovaskulárne riziko než denný TK. Vzostup pomeru nočný/denný systolický TK o 10 % bol asociovaný so zvýšením všetkých kardiovaskulárnych endpointov o 41 %.

V subštúdií **HOPE** (16) s večerným podávaním ramiprilu bolo randomizovaných 38 vysokorizikových pacientov. Preukázalo sa, že ramipril významne redukoval kardiovaskulárnu mortalitu a morbiditu aj napriek tomu, že počas merania TK u lekára predstavoval priemerný pokles systolického TK iba 3 mmHg a diastolického TK iba 2 mmHg. Ďalej sa 24-hodinovým ambulantným monitorovaním TK zistilo, že u pacientov s večernou administráciou ramiprilu došlo k významnej redukcii predovšetkým nočného TK ako aj pomeru nočný/denný TK (tabuľka 1). Aplikovanou terapeutickou schémou bola zaznamenaná redukcia cievnnej mozgovej príhody o 31 % a redukcia infarktu myokardu o 20 %.

V inej štúdií sa u 215 pacientov porovnával antihypertenzívny účinok večerného podáva-

nia telmisartanu oproti jeho rannému dávkovaniu (22). Telmisartan významne znižoval TK v oboch ramenách, avšak výraznejší pokles priemerného nočného TK bol zaznamenaný u telmisartanu vo večernej dávke. Zároveň došlo k redukcii non-dippingu o 76 %. Bolo preukázané, že regulácia nočného TK je lepšie dosiahnuteľná večernou administráciou telmisartanu bez ovplyvnenia jeho 24-hodinovej účinnosti.

Hermida a spol. (23) sledovali u 200 pacientov s artériovou hypertenziou vplyv ranej a večernej administrácie valsartanu na redukcii exkrécie albumínu močom. Dostupné údaje totiž naznačovali, že večerná administrácia valsartanu oproti rannému dávkovaniu vedie k zlepšeniu diurnálneho indexu TK bez straty účinnosti a terapeutického pokrytia. Vyslovili hypotézu, že úprava diurnálneho rytmu by mohla viesť k redukcii mikroalbuminúrie. V prvej skupine pacientov s ranným podávaním valsartanu sa pomer denný/nočný TK nezmenil. Pri večernom dávkovaní valsartanu bol zaznamenaný významný vzostup tohto pomeru a redukcia exkrécie albumínu močom o 41 %. Táto redukcia bola nezávislá od hodnoty 24-hodinového TK, avšak významne korelovala s redukciami nočného TK. Večerné podávanie valsartanu viedlo k úprave patologického non-dipping profilu.

Výsledky viacerých prospektívnych štúdií u pacientov s rezistentnou hypertenziou ukazujú, že čas podávania antihypertenzív môže byť pre kontrolu TK a pre správne modelovanie cirkadiálneho profilu dôležitejší než len zmena lieku (21). Závěry dostupných klinických štúdií zaoberajúcich sa problematikou prognostického významu variability TK počas 24 hodín nie sú v tomto ohľade jednotné. V súčasnosti nie je docenená klinická významnosť nočného TK, ktorý je podľa viacerých štúdií lepším prediktorom kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod než denný, resp. 24-hodinový TK a spája sa s progresiou orgánového poškodenia a vyššou mortalitou (11, 12, 13, 14).

## Záver

Aj keď výsledky viacerých klinických štúdií ukázali, že podávaním antihypertenzív vo večerných hodinách možno úpravou non-dippingu významne zlepšiť kontrolu TK a navyše, zlepšiť prognózu pacientov, stále nie je presvedčivý dôkaz, že je farmakologicky podmienená korekcia abnormálnej 24-hodinovej variability TK asociovaná s redukciami kardiovaskulárnej mortality, čo zdôrazňuje potrebu ďalších prospektívnych intervenčných štúdií, ktoré by potvrdili klinickú významnosť nočného TK. Aj napriek dostupným zisteniam, že implementáciou chronoterapie možno významne prispieť k lepšej kontrole TK, najmä u pacientov s rezistentnou hypertenziou, stále pretrvávajú tendencie ranného dávkovania antihypertenzív. **Podávaním antihypertenzív vo večerných hodinách** možno významne napomôcť **k lepšej kontrole TK, najmä u pacientov s RH.**

## Literatúra

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365 (9455): 217–223.
2. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al. Trends in the prevalence awareness treatment control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 6: 60–69.
3. Filipová S, Mikeš Z, Tkáč I, et al. Komentár Slovenskej kardiologickej spoločnosti, spolupracujúcich odborných spoločností a ďalších odborníkov k Súhrnu európskych odporúčaní pre prevenciu kardiovaskulárnych ochorení v klinickej praxi. *Cardiol* 2008; 17(Suppl. 3): 375–415.
4. Baráková, A. Vývoj úmrtnosti v Slovenskej republike a v modelovom okrese Banská Bystrica v r. 1992–1998 so zreteľom na úmrtnosť ochorení obehovej sústavy. In: Implementácia CINDI programu v SR v r. 1992–1999. SZÚ Banská Bystrica 2000; s 7.
5. Avdičová M, Hrubá F. Genetické a exogénne rizikové faktory aterosklerózy vo všeobecnej slovenskej populácii – výsledky štúdie v rámci programu CINDI. *Interná med* 2002; 2: 467–472.
6. Baráková A. Vybrané informácie zo zdravotníckej štatistiky o vývoji chorôb obehovej sústavy v SR. SZÚ v spolupráci s ÚZIS. Bratislava. Projekt MONIKA 2002: 66.
7. Kario K, Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26:177–189.
8. Khattar RS, Swales JD, Baufeld A, et al. Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation*. 1999; 100: 1971–1976.
9. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA* 1999; 282: 539–546.
10. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2407–2415.
11. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005; 46:156–161.

**Tabuľka 1.** Výška tlaku krvi u pacientov randomizovaných v štúdií HOPE.

	TK pred liečbou		TK po jednom roku liečby	
	ramipril	placebo	ramipril	placebo
<b>24-hodinový STK (mmHg)</b>	148	153	136	151
<b>24-hodinový DTK (mmHg)</b>	78	80	73	79
<b>Denný STK (mmHg)</b>	153	159	143	155
<b>Denný DTK (mmHg)</b>	83	84	79	82
<b>Nočný STK (mmHg)</b>	136	142	120	143
<b>Nočný DTK (mmHg)</b>	69	71	62	72

Vysvetlivky: TK – tlak krvi, STK – systolický tlak krvi, DTK – diastolický tlak krvi.



12. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, et al. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring. *Hypertension* 2007; 49: 1235–1241.

13. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111: 1777–1783.

14. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension* 2005; 45: 240–245.

15. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994; 24: 793–801.

16. Svensson P, de Faire U, Sleight P, et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures. A HOPE substudy. *Hypertension* 2001; 38: e28–e32.

17. Khattar RS, Swales JD, Dore C, et al. Effect of aging in the prognostic significance of ambulatory, systolic, diastolic and pulse pressure in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104: 783–89.

18. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, et al. Adrenergic, metabolic, and reflex abnormalities in reverse and extreme dipper hypertensives. *Hypertension* 2008; 52: 925–931.

19. Fukuda M, Goto N, Kimura G. Hypothesis on renal mechanism of non-dipper pattern of circadian blood pressure rhythm. *Med Hypotheses* 2006; 67: 802–806.

20. Uzu T, Nishimura M, Fujii T, et al. Changes in the circadian rhythm of blood pressure in primary aldosteronism in response to dietary sodium restriction and adrenalectomy. *J Hypertens* 1998; 16: 1745–1748.

21. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, et al. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 69–76.

22. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, et al. Comparison of the Efficacy of Morning Versus Evening Administration of Telmisartan in Essential Hypertension. *Hypertension* 2007; 50: 715–722.

23. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Decrease in urinary albumin excretion associated to the normalization of nocturnal blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2005; 46: 960–968.

#### MUDr. Anton Dlesk

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava  
Pažitkova 4, 821 01 Bratislava  
dleskant@hotmail.com

## Jiří Kvasnička, Aleš Havlíček: Arytmologie pro praxi

Publikace je primárně určena lékařům, kteří se ve své praxi mohou setkat s nemocnými s poruchami rytmu, a je koncipována jako užitečný manuál návodu k dalšímu racionálnímu postupu. Výklad se opírá o základní teoretické informace, důraz je však kladen právě na praktický přístup k řešení problému od diagnostiky, rizikové stratifikace, terapie až po kvalifikované rozhodnutí, kdy předat pacienta do péče specializovaného pracoviště. Text knihy *Arytmologie pro praxi* doplňuje 42 EKG záznamů arytmií s popisem a analýzou, 38 ilustrativních barevných obrázků a 24 tabulek. Přílohou publikace je CD obsahující EKG záznamy a obrázky.

Galén, 2010, 165 s., ISBN 978-80-7262-678-6; kniha + CD

Galén, spol. s r.o., Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel.: 257 326 178, fax: 257 326 170, e-mail: objednavky@galen.cz



www.galen.cz



Slovenská neurologická spoločnosť  
Sekcia pre neuromuskulárne ochorenia

Česká neurologická společnost  
Neuromuskulární sekce

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Bratislava  
Neurologická klinika SZU a UNsP, Bratislava

Vás pozývajú na

# IV. NEUROMUSKULÁRNY KONGRES S MEDZINÁRODNOU ÚČASŤOU

22. neuromuskulárny symposium  
XII. konferencia o neuromuskulárnych ochoreniach

5. – 6. máj 2011, City Hotel Bratislava, Bratislava

Hlavné témy

Paraneoplastické neuromuskulárne ochorenia  
Akútne stavy pri neuromuskulárnych ochoreniach  
Varia

Workshopy

Multifokálna motorická neuropatia  
Diagnostika a liečba myozitíd

Vedecký výbor

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD., MUDr. Stanislav Voháňka, CSc., MBA, prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc., prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., doc. MUDr. Ján Benetin, PhD., MUDr. František Cibulčík, PhD., doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., prof. MUDr. Zdeněk Kadaňka, CSc., doc. MUDr. Otakar Keller, CSc., doc. MUDr. Pavol Kučera, PhD., prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., MUDr. Radim Mazanec, PhD., MUDr. Juraj Vyletelka

Prihlášky na aktívnu účasť a abstrakty

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD., Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Bratislava, Prihlášky na aktívnu účasť a abstrakty zasielajte najneskôr do 31. marca 2011 e-mailom na: peter.spalek@seznam.cz

Štruktúra abstraktu: Názov prednášky, autori, meno prednášajúceho podčiarknúť, pracovisko. Úvod, materiál a metodika, výsledky, záver. Úvod, kazuistika, záver.

Organizačné zabezpečenie,

prihlášky na pasívnu účasť a ubytovanie

Michaela Malová, SOLEN, s. r. o.,

Bratislava, www.solen.sk

Prihlášky na pasívnu účasť

a ubytovanie zasielajte najneskôr do 21. apríla 2011 e-mailom na: kongres@solen.sk

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

Účastníci z Českej republiky uhradia kongresový poplatok pri registrácii na podujatí.