

Hypertensiologie 2008



M. Middeke

Was ist neu?

- ▶ Erfolgreiche antihypertensive Therapie im hohen Lebensalter
- ▶ Diastolischer Zielblutdruck bei Isolierter Systolischer Hypertonie
- ▶ Teleblutdruck in der Praxis
- ▶ Akupunktur, Melatonin und transzendente Meditation als antihypertensive Alternativen
- ▶ Hypertonie ist nicht immer der „silent killer“

Blutdrucksenkung im höheren Lebensalter

Während der Nutzen der antihypertensiven Therapie für Patienten im mittleren Lebensalter seit langem nachgewiesen ist, bestanden bisher Zweifel, ob dies auch für ältere Hypertoniker (>80 Jahre) gilt. Entsprechende Studien waren bisher nicht durchgeführt worden. Es gab sogar Befürchtungen, dass eine antihypertensive Therapie im hohen Alter schaden könnte, weil epidemiologische Daten eine inverse Beziehung von Blutdruck und Mortalität zeigten [17]. Post-hoc-Analysen früherer Interventionsstudien zeigten bei Teilnehmern über 80 Jahren zwar eine Abnahme der Schlaganfälle, aber auch eine geringe Zunahme der Gesamtsterblichkeit [8].

Die prospektive HYVET-Studie (Hypertension in the Very Elderly Trial) bringt nun Klarheit und Antwort auf diese wichtige Fragestellung [2]. Weltweit wurden 3845 über 80-Jährige (mittleres Alter 83) mit einem systolischen Blutdruck >160 mm Hg aufgenommen. Der Ausgangsblutdruck lag im Mittel bei 173,0/90,8 mm Hg. 11,8% der Patienten hatten kardiovaskuläre Begleiterkrankungen wie Schlaganfall, Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz. Ein Diabetes mellitus lag bei 6,8% vor, das Körpergewicht war mit einem Body Mass Index (BMI) von 24,7 kg/m² normal. 60% der Teilnehmer waren Frauen. 1933 Patienten erhielten eine aktive Behandlung mit Indapamid 1,5 mg/d, 1912 Patienten erhielten Placebo. Wenn der Zielblutdruck (<150/80 mm Hg) mit der Monotherapie nicht erreicht werden konnte, erfolgte die Kombination mit einem ACE-Hemmer (Perindopril 2–4 mg/d) oder dem zugehörigen Placebo. Der primäre Endpunkt umfasste alle Schlaganfälle ohne TIAs. Als sekundäre Endpunkte waren definiert: Gesamtmortalität, Herz-Kreislauf-Mortalität, jede Art von Herztod und tödlicher Schlaganfall. Die längste Studienteilnahme war 5 Jahre, die mittlere Behandlungszeit 1,8 Jahre. Die Studie wurde

nach 140 primären Ereignissen aus ethischen Gründen abgebrochen. Die Blutdrucksenkung betrug in der Verumgruppe 30/13 mm Hg und in der Placebo 15/7 mm Hg. Der Unterschied von 15/6 mm Hg zugunsten der Verumgruppe ergab in der Intention-To-Treat-Analyse eine absolute Risikoreduktion von 30% für den primären Endpunkt. Das entspricht einer „Number To Treat“ von 94 Patienten um einen Schlaganfall zu verhindern. Eindrucksvoll war insbesondere die Senkung der Herzinsuffizienz-Inzidenz um 64% (Tab. 1). Die Gesamtsterblichkeit konnte ebenfalls gesenkt werden. Damit sind die Befürchtungen basierend auf früheren Analysen zerstreut. Schwere unerwünschte Ereignisse waren in der Verumgruppe signifikant seltener als in der Placebogruppe (358 vs. 448; $p < 0,001$).

Erstaunlich ist, dass nur etwa ein Drittel der Hypertoniker in HYVET eine isolierte systolische Hypertonie (ISH) hatten. Bei einem mittleren Ausgangsblutdruck von 173/90 muss man allerdings davon ausgehen, dass bei allen Patienten eine überwiegend systolische Hypertonie vorlag. Die ISH ist eigentlich die klassische Form der Hypertonie im höheren Lebensalter. Sie entsteht als direkte Folge der Sklerose großer Gefäße mit verminderter Windkesselfunktion und daraus folgender großer Blutdruckamplitude. Sie hat damit eine völlig andere Pathogenese als die Hypertonieformen bei jüngeren Patienten (diastolische oder systolische und diastolische Hypertonie). Die relativ langsame Entstehung der ISH und die damit einhergehende Adaption der Patienten erklärt wahrscheinlich, warum die betroffenen Patienten bei gleicher Blutdruckhöhe deutlich weniger Kopfschmerzen und Schwindel beklagen (▶ Abb. 1) im Vergleich zu Patienten mit systolischer und diastolischer Hypertonie [15].

Besonderheiten der isolierten systolischen Hypertonie

- ▶ Eigenständige Pathogenese mit Makroangiopathie (Versteifung) der zentralen Arterien
- ▶ Verminderte Windkesselfunktion
- ▶ Erhöhte Pulswellengeschwindigkeit
- ▶ Schwierige Therapie
- ▶ Diastolische Blutdruckgrenzen beachten:
 - Nicht unter 70 mm Hg bei Patienten mit KHK
 - Nicht unter 55 mm Hg bei Patienten ohne KHK

Institut

Blutdruckinstitut München

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2008-1081077
 Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 1344–1347 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Martin Middeke
 Hypertoniezentrum München
 Diederstraße 12
 80331 München
 eMail info@blutdruckinstitut.de
 www.hypertoniezentrum.de

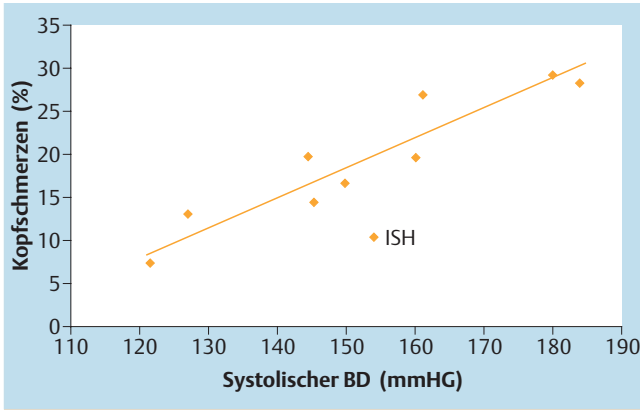


Abb. 1 Korrelation zwischen Kopfschmerz-Häufigkeit und systolischem Blutdruck in 10 Blutdruck-Kategorien: Normotonie (n = 1399), unbehandelte leichte, mittelschwere und schwere Hypertonie (N = 2154), und behandelte Hypertonie mit normalem Blutdruck, mittelschwerer und schwerer Hypertonie (n = 52469). Korrelationskoeffizient R = 0,83 (P > 0,01) (nach [15]).

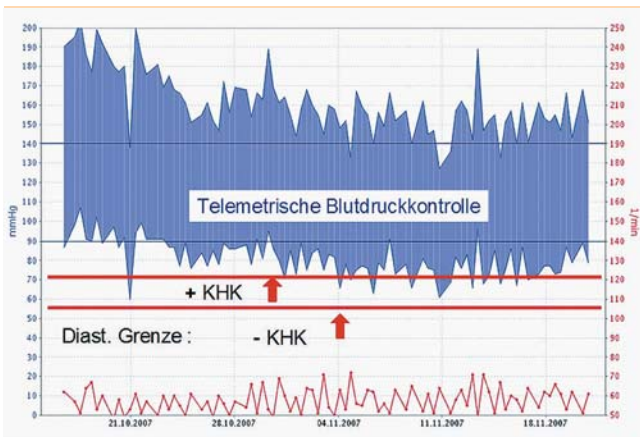


Abb. 2 Originalausdruck der telemetrisch übertragenen Blutdruckwerte bei einem 67-jährigen Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie im Verlauf der Therapieintensivierung September–Dezember 2007. Eingefügt sind die diastolischen Blutdruckgrenzen für Patienten mit ISH mit und ohne KHK (Mitdeke).

Bei ISH werden durch aggressive Behandlung die häufig bereits initial niedrigen diastolischen Blutdruckwerte weiter abgesenkt. Bei Patienten mit ISH und manifester koronarer Herzkrankheit, die an der INVEST-Studie [14] teilnahmen, konnte eine post-hoc-Analyse aufzeigen, dass eine diastolische Blutdrucksenkung ab Werten von < 70–80 mm Hg mit einer Steigerung der Inzidenz von Myokardinfarkten einhergeht. Dies sollte bei Patienten mit ISH und KHK berücksichtigt werden (▶ Abb. 2). Ansonsten kann bei Patienten ohne KHK eine Therapieintensivierung erfolgen bis auf ein diastolisches Niveau von 55 mm Hg [5].

Klinische Relevanz

Auch im hohen Alter sollte erhöhter Blutdruck behandelt werden. Die Behandlung der arteriellen Hypertonie mit einem Diuretikum und einem ACE-Hemmer ist auch bei über 80-jährigen hoch effektiv. Zielblutdruck: < 150/80 mm Hg. Bei isolierter systolischer Hypertonie sollte der diastolische Blutdruck nicht unter 55 mm Hg gesenkt werden, bei Patienten mit KHK nicht unter 70 mm Hg.

Tab. 1 Tödliche und nicht tödliche Endpunkte (pro 1000 Patientenjahre) in der HYVET-Studie [2].

Endpunkt	Aktive Behandlung % (n)	Placebo % (n)	Relatives Risiko	P-Wert
Schlaganfall				
Tödlich oder nicht tödlich	12,4 (51)	17,7 (69)	0,70	0,06
Tod durch Schlaganfall	6,5 (27)	10,7 (42)	0,61	0,046
Tod				
Gesamt mortalität	47,2 (196)	59,6 (235)	0,79	0,02
Nicht kardiovaskulär oder unbekannte Ursache	23,4 (97)	28,9 (114)	0,81	0,12
Kardiovaskulär	23,9 (99)	30,7 (121)	0,77	0,06
Kardial ¹	6,0 (25)	8,4 (33)	0,71	0,19
Herzinsuffizienz	1,5 (6)	3,0 (12)	0,48	0,14
Tödlich oder nicht tödlich				
Herzinfarkt	2,2 (9)	3,1 (12)	0,72	0,45
Herzinsuffizienz	5,3 (22)	14,8 (57)	0,36	<0,001
Alle kardiovaskulären Ereignisse ²	33,7 (138)	50,6 (193)	0,66	<0,001

¹ Tod durch Herzinfarkt, Herzinsuffizienz oder plötzlicher Herztod;
² Tod aus kardiovaskulärer Ursache, Schlaganfall, Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz

Mit der Diagnose einer isolierten systolischen Hypertonie (syst. BD ≥ 140 mm Hg, diast. BD ≤ 90 mm Hg) mit großer Blutdruckamplitude (Pulsdruck oder pulse pressure) ist bereits die Manifestation eines Gefäßschadens erfasst. Es wird damit auch verständlich, warum die ISH im klinischen Alltag schwieriger zu behandeln ist als andere Hypertonieformen.

Der Augmentationsindex als Maß für die Reflektion der Pulswelle kann heute indirekt mit bestimmten Blutdruckmessverfahren einfach erfasst werden und lässt Rückschlüsse auf den zentralen Aortendruck zu. Die aktuellen Leitlinien empfehlen die Pulswellengeschwindigkeit als Biomarker [19].

Teleblutdruck

Die Blutdruck-Selbstmessung der Patienten in häuslicher Umgebung hat einen sehr hohen Stellenwert. Sie kann helfen, eine Weißkittel- oder Praxishypertonie aufzudecken, oder die antihypertensive Therapie zu unterstützen. Neuere Daten zeigen, dass durch den Einsatz der Selbstmessung sogar Antihypertensiva gespart werden können [20]. Ein großer Fortschritt der letzten Jahre ist die telemetrische (automatische) Übertragung der vom Patienten im Alltag gemessenen Blutdruckwerte an den behandelnden Arzt. Das ist heute z.B. mit einem Handy möglich (▶ Abb. 3). Dem Arzt steht ein Daten-Management-System über das Internet zur Verfügung. Sämtliche vom Patienten zu Hause oder unterwegs gemessenen Blutdruck- und Pulswerte werden via SMS mit den entsprechenden höchsten Sicherheitsstandards automatisch an die Arztdatenbank versendet. Hier erfolgt eine individuell angepasste Auswertung. Der Arzt ist dadurch jederzeit in der Lage, sich ein Bild von der Blutdruckentwicklung seines Patienten zu machen. Das kann die Therapiesteuerung erheblich erleichtern. Bei Über- und/oder Unterschreitung individu-

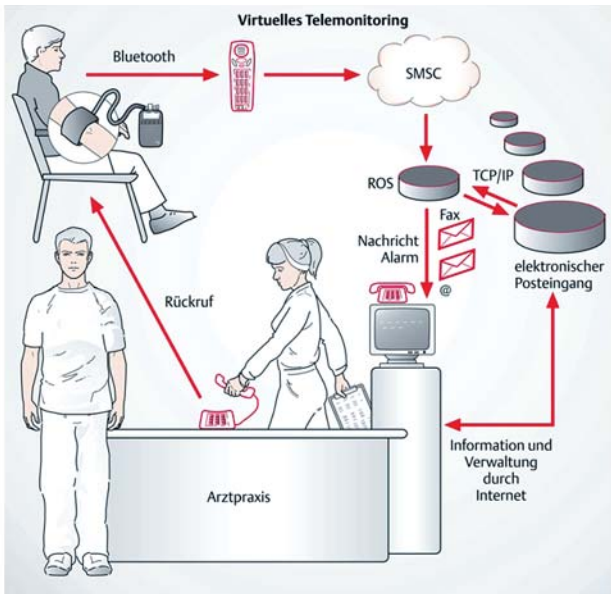


Abb. 3 Telemonitoring des Blutdrucks im Alltag. SMSC = Short message service counter, ROS = Remote operation service, TCP/IP = Internetprotokoll (Quelle: M. Middeke. Arterielle Hypertonie. Georg Thieme Verlag KG 2005).

Tab. 2 Ergebnis einer Metaanalyse zum Einfluss von Lebensstilmodifikationen auf den Blutdruck (nach [16]).

Lebensstil-modifikation	Blutdruck-senkung (mmHg)	p-Wert
Biofeedback	- 0,8/- 2,0	n. s.
Biofeedback plus Entspannung	- 1,9/- 1,4	n. s.
Stressmanagement-Training	- 2,3/- 1,3	n. s.
Transzendente Meditation	- 5,0/- 2,8	p = 0,002/0,02
n. s. = nicht signifikant		

stellten Blutdrucksenkungen. Demnach war die transzendente Meditation die einzige antihypertensiv wirksame Methode zum Stressabbau. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch eine weitere aktuelle Metaanalyse [1]. Man muss davon ausgehen, dass die transzendente Meditation regelmäßig durchgeführt werden muss, um eine dauerhafte Wirkung zu erzielen. In der aktuellen Übersicht wird über 2 × täglich 15–20 Minuten transzendente Meditation in bequemer Sitzposition über durchschnittlich 15 Wochen (Studiendauer) berichtet [1].

Melatonin spielt eine wichtige Rolle in der Regulation zirkadianer Rhythmen, insbesondere für die Schlafinduktion. Diese chronobiologische Funktion könnte möglicherweise für bestimmte Hypertoniker, z.B. mit abnormaler nächtlicher Blutdruckregulation von Vorteil sein. Es gibt Hinweise, dass die nächtliche Melatoninproduktion bei Hypertonikern vermindert ist, insbesondere bei Patienten mit unzureichender Nachtabsenkung des Blutdrucks [7, 9, 21]. Die Melatoningabe hat im Tierexperiment und auch im Humanversuch eine antihypertensive Wirkung. Eine erste placebokontrollierte Studie konnte bei Hypertonikern mit nächtlicher Hypertonie eine signifikante Senkung der Nachtwerte in der Langzeitmessung mit der abendlichen Gabe von 2 mg Melatonin über 4 Wochen nachweisen [3]. Mehrere Mechanismen werden als Erklärung der antihypertensiven Wirkung vorgeschlagen, u.a. Steigerung der Aktivität von NO, spezifische Wirkung über periphere Melatoninrezeptoren, bzw. Interaktion mit dem adrenergen und cholinergen System [18].

ell festgelegter Blutdruckgrenzen sorgt eine Alarmfunktion für die automatische Information des behandelnden Arztes. So kann der Patient entweder kurzfristig oder über einen Zeitraum von 4–8 Wochen täglich gezielt beobachtet werden. Sinnvoll ist das z.B. bei einer hypertensiven Krise mit nachfolgender Betreuung (Abb. 2) oder bei einer schwer einstellbaren Hypertonie. Patienten, die regelmäßig von ihrem Arzt eine Rückmeldung erhalten, profitieren in hohem Maß von der individualisierten Betreuung. Zusätzlich nehmen die Sicherheit für Arzt und Patient sowie die Lebensqualität der Patienten deutlich zu. Auch ein kontrolliertes Absetzen von blutdrucksenkenden Medikamenten wie Betablockern im Rahmen eines Auslassversuchs kann mittels Teleblutdruck optimal überwacht werden. Ein drohendes Rebound-Phänomen gefährdeter Patienten kann dadurch rechtzeitig erkannt werden.

Neben Blutdruck- und Pulswerten werden heute weitere medizinische Daten, wie Gewicht, EKG oder körperliche Aktivität telemetrisch übertragen. Die erste kontrollierte Studie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in Deutschland zeigte, dass Gesamtbehandlungskosten und Sterblichkeit mittels telemedizinischer Betreuung über ein Jahr deutlich gesenkt werden konnten [10].

Klinische Relevanz

Die Blutdruck-Telemetrie ist bei der Therapiesteuerung sehr hilfreich und ermöglicht eine optimale Dokumentation des Blutdruckverlaufs.

Akupunktur, Melatonin und transzendente Meditation

Viele Patienten wünschen Alternativen zur medikamentösen Therapie. Tatsächlich gibt es ein breites Spektrum gut untersuchter, nicht medikamentöser Maßnahmen mit antihypertensivem Potenzial. Akupunktur wirkt, wie in einer ersten kontrollierten Studie mit relativ jungen Patienten mit unkomplizierter Hypertonie gezeigt werden konnte [6]: der systolische 24-Stunden-Blutdruck war in der Behandlungsgruppe nach 22 Sitzungen über 6 Wochen um 6,4 mm Hg signifikant niedriger im Vergleich zur „Scheinakupunktur“. Allerdings stieg nach Beendigung der Studie der Blutdruck ohne Akupunktur wieder auf das Ausgangsniveau. Das heißt: Akupunktur wirkt solange sie angewandt wird. Zu einer „Heilung“ der Hypertonie, wie man gelegentlich von den Protagonisten der Akupunktur hört, kommt es allerdings nicht. Ob nun regelmäßige Akupunktursitzungen (3–4 × pro Woche) auf Dauer eine Alternative zur regelmäßigen Medikamenteneinnahme sind oder nur über einen begrenzten Zeitraum als additive Maßnahme genutzt werden, muss jeder Patient für sich selbst entscheiden.

Chronischer Stress spielt in der Pathogenese der Hypertonie bei vielen Patienten eine wichtige Rolle. Daher haben Stressbewältigungsprogramme schon lange einen hohen Stellenwert. Auch die internationalen Leitlinien betonen die Bedeutung der Lebensstilmodifikationen [19]. Eine systematische Übersicht der randomisierten kontrollierten Studien [16] kommt in einer Metaanalyse zu den in Tab. 2 darge-

Da Melatonin als potenzieller Verkaufschlager nicht geeignet ist, sind große, von der Industrie finanzierte Interventionsstudien in naher Zukunft nicht zu erwarten. Es bleibt abzuwarten, was weitere kleine Studien zusammentragen, um diese spannende Substanz als echte antihypertensive Alternative oder Additivum, z.B. für Patienten mit mangelnder Nachtabsenkung („non-dipper“ oder „inverted dipper“) unter konventioneller Therapie, zu etablieren.

Klinische Relevanz

Akupunktur, Melatonin und transzendente Meditation können im Einzelfall evtl. interessante additive Therapieoptionen sein.

Hypertonie als „silent killer“?

Die Hypertonie wird seit langem als „silent killer“ bezeichnet. Damit soll zum Ausdruck gebracht werden, dass sie eine schwerwiegende Erkrankung ist, die (unbehandelt) eine schlechte Prognose hat, aber ohne subjektive Symptome auftritt. Häufig herrscht noch die Meinung vor, dass erst die antihypertensive Behandlung zu Beschwerden führt. Blutdruckanstieg mit spezifischer Symptomatik, die Diagnosestellung (labelling), die Behandlung bzw. Medikamentenwirkung können die Lebensqualität der Hochdruckpatienten beeinflussen. Patienten mit bekannter Hypertonie berichten über eine schlechtere Lebensqualität [12, 13]. Dies kann Folge der Diagnosestellung sein, mit der Furcht vor den Folgen einer chronischen Erkrankung, die einer Behandlung bedarf und/oder der damit verbundenen Nebenwirkungen.

Es gibt nur sehr wenige Daten zu typischen Hypertonie-assoziierten Symptomen wie Kopfschmerz oder Schwindel [4, 11]. In einer Studie wurde der Frage nachgegangen, ob die Häufigkeit von Symptomen in den Morgenstunden mit schlechter Blutdruckeinstellung bzw. dem Schweregrad der Hypertonie verbunden sind [15]. Schwindel und Kopfschmerzen waren bei 2154 unbehandelten Patienten (19,6 und 17,0%) im Vergleich zu 1399 Normotensiven (13,6 und 7,4%) signifikant ($p < 0.001$) häufiger. Müdigkeit als unspezifisches Symptom wurde von den Hypertonikern weniger berichtet (12,0 vs. 17,0%, $p < 0.01$). Bei den unbehandelten und bei 52 469 behandelten Hypertonikern ist die Präva-

lenz der Symptomatik abhängig vom Blutdruckniveau: von 26,1% bei unbehandelten Männern mit leichter Hypertonie bis 54,3% bei Frauen mit schwerer Hypertonie unter Behandlung. Die Symptome-Prävalenz ist bei Frauen (+ 7% vs. Männer) und bei Patienten mit Begleiterkrankungen (+ 13% vs. Pat. ohne Begleiterkrankungen) höher. Zwischen der Blutdruckkategorie (leicht, mittelschwer, schwer) und den Symptomen Schwindel und Kopfschmerz zeigte sich für den systolischen und diastolischen Blutdruck eine starke positive Korrelation. Bei älteren Patienten mit unbehandelter isolierter systolischer Hypertonie war die Häufigkeit von Symptomen nicht höher als bei jüngeren Normotensiven. Dies kann als ein weiterer Hinweis auf die besondere Situation der ISH mit eigener Pathogenese und langer Adaptation an einen kontinuierlichen Blutdruckanstieg über viele Jahre in Folge der Gefäßalterung betrachtet werden (▶ **Abb. 1**).

Klinische Relevanz

Typische Hypertonie-assoziierte Symptome wie Schwindel und Kopfschmerzen sind häufiger bei Hypertonikern. Sie sind eng mit der Blutdruckhöhe bei unbehandelten und behandelten Patienten verbunden. Morgendliche Beschwerden können als Hinweis auf eine unzureichende Blutdruckeinstellung gewertet werden. Der subjektiven Symptomatik sollte mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Autorenerklärung: Der Autor erklärt, dass er keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma besitzt, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- Anderson JW, Liu C, Kryscio RJ. Blood pressure response to transcendental meditation: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008; 21 (3): 310–6
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al for the HY-VET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *New Engl J Med* 2008; 358: 1887–98
- Cagnacci A, Cannolella M, Renzi A et al. Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women. *Am J Hypertens* 2005; 18 (12 Pt 1): 1614–8S
- Dimenas ES, Wiklund IK, Dahlöf CG et al. Differences in the subjective well-being and symptoms of normotensives, borderline hypertensives and hypertensives. *J Hypertens* 1989; 7 (11): 885–890
- Fagard et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2007; 167 (17): 1884–91
- Flachskampf FA, Gallasch J, Gefeller O et al. Randomized trial of acupuncture to lower blood pressure. *Circulation* 2007; 115: 3121–29
- Grossman E, Laudon M, Yalcin R et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *Am J Med* 2006; 119 (10): 898–902
- Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group. Lancet* 1999; 353 (9155): 793–6
- Jonas M, Garfinkel D, Zisapel N et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood Press* 2003; 12 (1): 19–24
- Kielblock B, Frye CH, Kottmair S, Hudler T, Siegmund-Schultze E, Middeke M. Einfluss einer telemedizinisch unterstützten Betreuung auf Gesamtbehandlungskosten und Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 417–422
- Kullman S, Svardsudd K. Differences in perceived symptoms/quality of life in untreated hypertensive and normotensive men. *Scand J Prim Health Care* 1990; 1 (suppl): 47–53
- MacDonald LA, Sackett DL, Haynes RB, Taylor DW. Labelling in hypertension: A review of the behavioural and psychological consequences. *Journal of Chronic Diseases* 1984; 37 (12): 933–942
- Mena-Martin FJ, Martin-Escudero JC, Simal-Blanco F et al. Health-related quality of subjects with known and unknown hypertension: results from the population-based Horteiga study. *J Hypertens* 2003; 21: 1283–1289
- Messerli FH, Mancía G, Conti CR et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144 (12): 884–93
- Middeke M, Lemmer B, Schaaf B et al. Prevalence of hypertension-attributed symptoms in routine clinical practice: a general practitioners-based study. *J Hum Hypertens* 2008; 22: 252–8
- Rainforth MV, Schneider RH, Nidich SI et al. Stress Reduction Programs in Patients with Elevated Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9 (6): 520–8
- Rastas S, Pirttilä T, Viramo P et al. Association between blood pressure and survival over 9 years in a general population aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54 (6): 912–8
- Simko F, Paulis L. Melatonin as a potential antihypertensive treatment. *J Pineal Res* 2007; 42 (4): 319–22
- The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187
- Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JW et al. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. *Hypertens* 2007; 50 (6): 1019–25
- Zeman M, Dulkova K, Bada V, Herichova I. Plasma melatonin concentrations in hypertensive patients with the dipping and non-dipping blood pressure profile. *Life Sci* 2005; 76 (16): 1795–803