proLékaře.cz | 4.11.2026

Krvný tlak a kardiovaskulárna predikcia rizika u pacientov s diabetes mellitus: úvod do problematiky

Blood pressure and cardiovascular risk prediction in patients with diabetes mellitus: an introduction

Andrej Dukát

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ **prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP** | andrej.dukat@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 20. 12. 2023
Prijaté po recenzii 9. 1. 2024

Abstrakt
Ústrednou témou tohto čísla časopisu Forum diabetologicum je vzťah hypertenzie a diabetes mellitus (DM) so zameraním na cieľové hodnoty optimálneho krvného tlaku u pacientov s ochorením diabetes mellitus. Tento príspevok sa zaoberá efektívnou kontrolou krvného tlaku ako cestou ku zníženiu kardiovaskulárneho rizika pacientov s DM a úlohou chronofarmakoterapie hypertenzie v liečbe diabetikov.

Kľúčové slová: diabetes mellitus – hypertenzia – chronofarmakoterapia – kardiovaskulárne ochorenia

Abstract
The central theme of this issue of Forum diabetologicum is the relationship between hypertension and diabetes mellitus (DM), with a focus on target values for optimal blood pressure in patients with DM. This paper discusses effective blood pressure control as a way to reduce cardiovascular risk in patients with DM and the role of chrono-pharmaco-therapy of hypertension in the treatment of diabetic patients.

Key words: diabetes mellitus – hypertension – chrono-pharmaco-therapy – cardio-vascular diseases

Úvod

Efektívna kontrola krvného tlaku (TK) je praktickou cestou ako znížiť kardiovaskulárne (KV) riziko u pacientov s diabetes mellitus (DM). Nakoľko hodnoty TK sa kontinuálne menia s časom, jednotlivé merania klinického tlaku neprinášajú skutočný obraz o danom riziku. V medicíne dôkazov máme už dlhšiu dobu jasný výsledok zo štúdie ACCORD BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure), že predlženie doby dosiahnutia cieľových hodnôt krvného tlaku u diabetikov (Time in Target Range – TTR) významne znižuje ich KV-riziko [1]. Sekundárna analýza tejto štúdie ukázala, že na jednu smerodajnú odchýlku TTR predstavuje pokles KV-rizika primárnych ukazovateľov HR 0,83 (p = 0,0026), celkovej mortality HR 0,83 (p = 0,018), kardiovaskulárnej mortality HR 0,70 (p = 0,0045) a nefatálneho infarktu myokardu HR 0,85 (p = 0,034) po adjustácii na vek, pohlavie, rasu, dosiahnuté vzdelanie, glykémiu, TK, fajčenie, pozitívnu KV-anamnézu, BMI, HBA_{1C}, celkový cholesterol a glomerulárnu filtráciu. Pritom systolický tlak a TTR mali preukázateľne väčší vplyv na zníženie rizika u pacientov s BMI ≤ 30 kg/m^2 [2,3].

Klinické a ambulantné meranie krvného tlaku a maskovaná hypertenzia

Pri porovnaniach druhov meraní TK však vieme, že výsledok klinického merania krvného tlaku je jasne inferiórny v porovnaní s ambulantným meraním TK, keď je superiórny ešte aj výsledok validizovaného domáceho merania TK [4]. Je to napokon zdôrazňované aj vo všetkých odporúčaniach odborných spoločností [5,6]. Ambulantné monitorovanie krvného tlaku je dnes jednoznačne dokázaným najlepším prediktorom mortality zo všetkých ostatných spôsobov merania krvného tlaku [7,8]. V predikcii celkovej mortality jej výsledok v stanovení rizika predstavuje na jednu smerodajnú odchýlku vzostupu tlaku HR 1,02. Samotný krvný tlak v noci a cez deň predikovali riziko podobne. Akokoľvek však masko-

proLékaře.cz | 4.11.2026

vaná hypertenzia je silnejším prediktorom mortality (HR 2,83) v porovnaní s trvalou hypertenziou (HR 1,80) a s tzv. hypertenziou bieleho plášťa (HR 1,79) [7]. Keďže jej prevalencia v populácii sa uvádza približne > 4 %, nemožno ju odhaliť klasickou klinickou metódou merania krvného tlaku [4]. Keď k tomu prirátame proporciu maskovanej nekontrolovanej hypertenzie (normálny klinický krvný tlak, ale zvýšený ambulantný tlak pacientov, ktorí dostávajú antihypertenzívnu liečbu), celková proporcia stúpa na približne 10 %, čo je veľmi významný fakt! Je celkom jasné, že túto cennú informáciu nám v klinickej praxi prináša iba metóda 24-hodinového monitorovania TK [4]. Toto skryté riziko bolo nedávno sledované na vzorke 3 000 osôb dospelej populácii v USA [8]. Prevalencia izolovanej maskovanej nočnej hypertenzie (zvýšený tlak počas spánku a normálny denný tlak aj normálny klinický krvný tlak) bol prítomný v 11,9 % podľa kritérií JNC7 a v 13,3 % podľa kritérií ACC-AHA [9,10]. Predstavuje to teda doslova skrytú epidémiu pacientov, o ktorých nevieme, že sú vo vysokom riziku, pričom týchto pacientov je 28,2 miliónov podľa prvej a 31,5 miliónov podľa druhej horeuvedenej klasifikácie amerických odporúčaní. Zo zistených čŕt sú to pacienti starší ako 65 rokov (24,4 %), muži (27 %), na antihypertenzívnej liečbe (24,4 %), maskovanej dennej hypertenzii (44,7 %), s diabetes mellitus (27,6 %), s obezitou (24,3 %) a chronickou obličkovou chorobou (21,3 %) [8]. V Európe zatiaľ takéto údaje nie sú známe, pričom skríning maskovanej hypertenzie počas spánku nie je ani zahrnutý do súčasných platných odporúčaní [6].

Metaanalýzy hodnôt TK namerané ambulantným monitorovaním počas noci

Vieme, že najvyššiu predikciu rizika infarktu myokardu či náhlej mozgovo-cievnej príhody nám v klinickej praxi predpovedajú metaanalýzy hodnôt krvného tlaku namerané ambulantným monitorovaním tlaku počas noci [3,11]. Z analýzy vyše 13 000 pacientov sa ukázalo, že nočné hodnoty TK sú lepším prediktorom vyššie uvedených závažných KV-príhod než klinické hodnoty TK. Na každý vzostup nočného systolického TK o 10 mm Hg riziko závažných KV-príhod sa zvyšuje o 25 % [11]. Napriek tomu, že metódu 24-hodinového TK v klinickej praxi používame viac ako 30 rokov, nie je vo všeobecnosti v našej praxi využívané to, že najprediktívnejším ukazovateľom rizika závažných KV-príhod sú hodnoty nočného tlaku a možno aj našim najlepším cieľom pre použitie antihypertenzívnej liečby. Je ale aj taká možnosť úvahy, že tzv. nočná hypertenzia je biomarkerom niečoho iného? Napríklad, že obvykle krvný tlak v noci klesá, pretože klesá tonus sympatikového nervového systému. A vieme, že veľmi vysoký tonus sympatiku zvyšuje riziko náhlej mozgovo-cievnej príhody aj infarktu myokardu. Je otázka, či je nočná hypertenzia len markerom zvýšeného tonusu sympatiku? Keď cievy v noci dilatujú a pacient má zvýšený krvný tlak pri dilatovaných arteriolách, je tiež možné, že mozog a srdce sú vystavené zvýšenej nálože krvného tlaku? Sú to faktory, na ktoré zatiaľ nevieme odpoveď. Z uvedenej metaanalýzy 13 843 pacientov vieme, že individuálne každé zvýšenie TK o 10 mm Hg nočného, denného a klinického vedie ku zvýšeniu rizika infarktu myokardu a mozgovo-cievnej príhody o 25 %, 20 % a 11 % uvedených 3 hodnôt. Ale po adjustácii na premenné ako vek, pohlavie, diabetes, fajčenie a liečba, iba hodnoty nočného krvného tlaku boli prediktívne pre riziko infarktu myokardu a mozgovo-cievnej príhody. Ukazuje sa teda pre klinickú prax potreba zamerať sa na predikciu rizika, ktorú poskytuje krvný tlak počas noci (spánku). V tejto súvislosti je potrebné ešte pripomenúť sledovanie 464 pacientov ambulantným monitorovaním TK z obdobia rokov 1992–1996, ktorí boli sledovaní po dobu 16 rokov. Kompozitný ukazovateľ boli KV-príhody, vrátane mortality, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgovo-cievna príhoda, hospitalizácia pre srdcové zlyhanie a potreba koronárnej revaskularizácie [5]. Každé zvýšenie systolického TK klinického, domáceho a ambulantného monitorovania bolo spojené so zvýšením rizika KV-príhod, avšak pri ich porovnaniach v modeli iba posledné z uvedených metód bolo prediktívne pre riziko klinických príhod. Na každé zvýšenie systolického TK o 1 mm Hg bolo 3,3 % zvýšenie rizika závažných KV-príhod [5].

Je možné ovplyvniť nočný krvný tlak antihypertenzívnou liečbou?

Z doposiaľ uvedeného vyplýva jasná otázka, ako je možné ovplyvniť nočný krvný tlak antihypertenzívnou liečbou? Asi najväčší „boj" medzi dvoma skupinami expertov v poslednom období je v otázke dávkovania antihypertenzív – 1-krát ráno, či 2-krát (ráno a večer)? Tento „boj" nie je ukončený a zatiaľ nemá víťaza! Dovoľte mi preto môj pohľad. Pred desaťročiami, keď som sa na kardiologických a hypertenziologických európskych kongresoch učil základom farmakoterapie, profesor Fagard (jeden z vedúcich autorít klinickej farmakoterapie) v diskusii k tejto problematike povedal asi toto: „Bol som pri všetkých skupinách antihypertenzív sledovaných v klinických štúdiách, všetky boli navrhované v dávkovaní 2-krát denne".

Sám som sa podieľal na viacerých klinických štúdiách takto dizajnovaných. A dnes ich klinická prax väčšinou doporučuje podávať 1-krát denne v raňajšej dávke. Tak aký je pre pacienta väčší benefit? Osobne si myslím, že je to princíp chronofarmakoterapie (prezentácie neustálych bojov medzi autoritami, ako sú Hermida vs Mancia si čitateľ môže pohodlne dohľadať v literatúre). Debata totiž stále pokračuje, ale pripomínam ešte, že princíp chronofarmakoterapie ma učili už dávno u nás naše autority Niederland a aj Mikulecký, či Kriška. Napokon vychádzali aj z niektorých postulátov biorytmov zistených ešte Dérerom. Tak prichádzame k dobre známemu faktu biorytmov klesačov a neklesačov (dippers vs non-dippers) krvného tlaku a vieme tiež, že pacienti s diabetes mellitus patria jasne do druhej skupiny. Pacienti, ktorým neklesá TK počas spánku v noci, majú jasne vyššie riziko závažných KV-príhod [4]. Prvý doklad

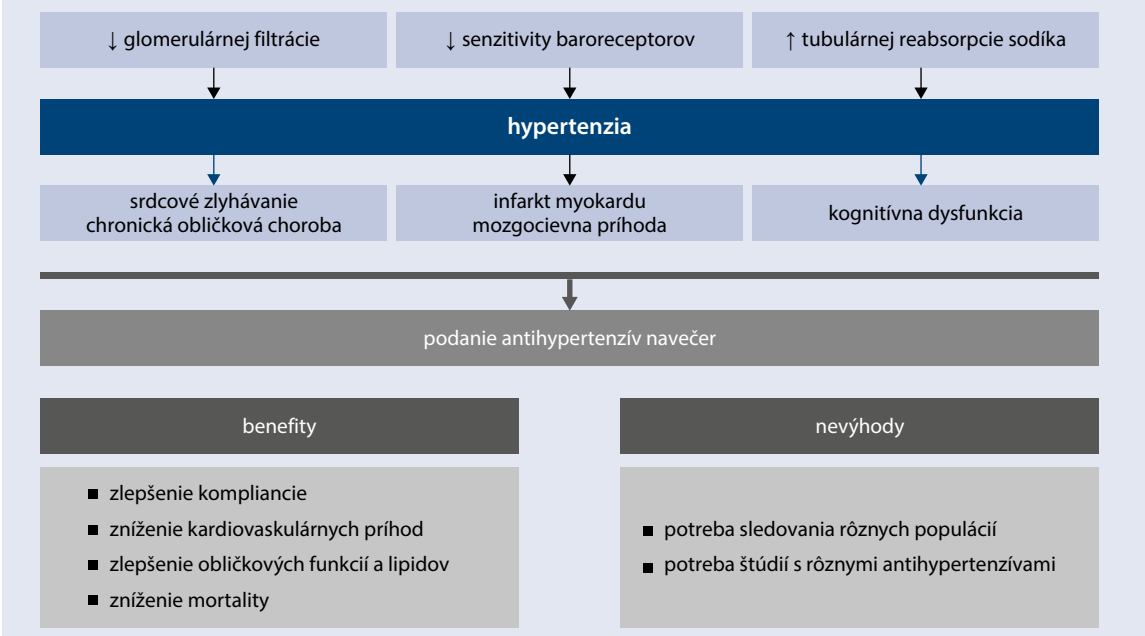
proLékaře.cz | 4.11.2026

o výhode podania antihypertenzíva na noc podal Hermida v štúdii **Hygia Chronotherapy Trial** [12,13] (pripomínam tu veľmi dôležitý fakt, že táto štúdia bola randomizovaná). Takáto medikácia priniesla väčší benefit pacientom, než podanie 1-krát v raňajšej dávke. Systematické prehľady, ktoré boli publikované, však nepriniesli záver, nakoľko zahrnuli štúdie ako HOPE, Syst-Eur, Syst-China, v ktorých bolo podávané placebo navečer, teda nejednalo sa o antihypertenzívnu liečbu 2-krát denne v raňajšej a večernej dávke. Klinicky relevantné dáta teda v Cochrane prehľade z r. 2011 nie sú. Popisovaný pokles tlaku pri dávkovaní 2-krát denne (1,71/1,38 mm Hg) teda nemožno považovať za klinicky relevantný údaj vzhľadom na dizajny zahrnutých štúdií. Následne v rokoch 2016 a 2018 boli publikované **štúdie CHOSA a HARMONY**, ktoré nenašli rozdiely medzi dvoma uvedenými spôsobmi podania antihypertenzív [13,14]. Žiadna z nich však neuvažovala ani o cykle spánok/prebudenie sa zo spánku a následná medikácia. Prospektívna štúdia s viac ako 19 000 pacientami liečenými medikáciou podávanou 2-krát denne po obdobie 6,3 roka (Hygia Project) potvrdila pôvodný výsledok prvej Hermidovej štúdie a zníženie rizika až o polovicu (48-hodinovým monitorovaním tlaku). European Heart Journal v komentári uviedol asi to, že nie je etický a faktický doklad o zistených výsledkoch. Môj osobný komentár je v otázke farmakokinetiky, v súčasnosti používané moderné antihypertenzíva (napríklad amlodipín či perindopril) majú už veľmi dlhý polčas (než voľakedajšie kaptopril, či hydralazín). Na druhej strane z patofyziológii vieme, že existuje variabilita RAAS-systému (najaktívnejší je v druhej polovici spánku) s vrcholom hladiny aldosterónu pred prebudením sa zo spánku. Teda krvný tlak počas spánku determinuje KV-morbiditu aj mortalitu [15]. Na podporu štúdie Hygia je ešte potrebné pripomenúť, že strata vo follow-up bola iba 0,4 % a zlá adherencia bola < 3 %, kým napríklad v štúdii ALL-HAT to boli 3 % vs 13 %. I tak sú rozdiely markantné: Štúdia Hygia ukázala na 45 % pokles celkovej mortality, kým napr. HOPE iba 16 %. Moje osobné skúsenosti s monitorovaním krvného tlaku boli také, že keď som zmenil čas podávania antihypertenzíva z raňajšieho na večerný, nezmenil sa diurnálny znak: non-dipper ostal non-dipperom. Jediné, čo som sa snažil vynechať, bolo podanie diuretika navečer. Nepredpokladám, že boli limitácie sledovanej metódy ambulantného monitorovania krvného tlaku. Ak pacienti užívali antihypertenzívum iba ráno, hodnoty krvného tlaku boli vyššie ráno a nižšie navečer. Ak brali večer, krvné tlaky boli nižšie ráno a vyššie večer (rozdiely však z monitorovaní neboli významné). Preto pri pacientoch s predpokladom dobrej kompliancie k liečbe som mohol rozdeliť liečbu na 2-krát denne s predpokladaným cieľom znížiť T/P (Through to Peak) pomer (nemá to však doklad v medicíne dôkazov).

Štúdia TIME

V auguste 2022 bola prezentovaná na kongrese ESC v Barcelone štúdia TIME, ktorá sa zamerala na rozoberanú problematiku chronoterapie. Táto štúdia trvala 5,2 rokov (niektorí boli sledovaní aj 9 rokov) [16]. Štúdia randomizovala 21 104 pacientov liečených antihypertenzívnou liečbou s priemerným vekom 65 rokov, 14 % malo diabetes mellitus, 13 % malo diagnostikované kardiovaskulárne ochorenie (KVO), 4 % boli fajčiari. Štúdia nepreukázala

Schéma | Chronofarmakoterapia pri hypertenzii. Upravené podľa [20]



proLékaře.cz | 4.11.2026

rozdiely v KV-príhodách pri antihypertenzívnej liečbe pri raňajšom, alebo večernom podaní farmakologickej liečby. Výsledky aj tejto štúdie, podobne ako pri Hygia štúdii, priniesli neočakávané prekvapenie, keďže sa nepreukázali chronofarmakologické rozdiely pri 60 % kompliancii. International Society of Hypertension v systematickom prehľade poukázala na možné limitácie oboch schém podania antihypertenzívnej liečby so záverom, že sú potrebné ešte ďalšie cielené chronoterapeutické štúdie, kým budeme mať definitívnu odpoveď [17]. Naďalej sa preto v klinickej praxi doporučuje pacientom brať túto liečbu ráno.

Záver

Vieme však tiež, že večer podaná antihypertenzívna liečba významne znižuje riziko KV-príhod u pacientov s rezistentnou hypertenziou [18,19]. Krvný tlak počas spánku je totiž významnejším prediktorom KV-rizika než denný tlak, alebo celkový 24-hodinový krvný tlak [4]. Zo štúdie MAPEC na 776 pacientoch s rezistentnou hypertenziou jednoduchá zmena v čase medikácie (navečer) významne zlepšila kontrolu ambulantného monitorovania tlaku u rezistentnej hypertenzie pri sledovaní počas 5,4 rokov [18]. Toto preukázali aj Kaplanove-Meierove krivky po dobu sledovania 8 rokov: čas prežívania bez KV-príhody (tzv. Event-Free Interval Survival) bol 81 % oproti 64 % pri konvenčnom podaní lieku ráno. Relatívne riziko na každé zníženie TK o 5 mm Hg bolo 0,89.

Aj toto by mohlo vysvetľovať patofyziológiu najvyššej aktivity RAAS v noci, čo má vplyv večernou liečbou podmienenú významne lepšiu metabolickú kontrolu, zníženie glykémie a zníženie albuminúrie [20–22]. Cirkadiánne zmeny krvného tlaku tu hrajú totiž dôležitú úlohu: cirkadiánny rytmus monoaminoergného systému spolu so zmenami systému hypotalamus-hypofýza-nadoblička, hypotalamus-hypofýza-štítna žľaza, RAAS atď [23,24]. Významne zlepšené ukazovatele sa preukázali ako vo všeobecnej populácii, u pacientov s DM, aj u pacientov s chronickou obličkovou chorobou. Takáto liečba tiež znižuje riziko novovzniknutého DM [22]. V týchto skupinách pacientov má potom svoje pevné miesto v diagnostike ambulantné monitorovanie TK [25–27]. Princípy chronofarmakoterapie znázorňuje schéma.

Literatúra

1. Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. [The Accord Study group]. Effects of Intensive Blood Pressure-Control in Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2010; 362(17): 1575–1585. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>.

2. Cheng Y, Wang D, Yang Y et al. Prognostic significance of systolic blood pressure time in target range in patients with type 2 diabetes mellitus. Res Square 2022 (preprint). Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-1943479/v1>.

3. Nagajaran N, Townsend RR. Time in therapeutic range: timely in hypertension therapeutics? J Hum Hypertens 2023; 37(3): 244–247. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41371–022–00800-y>.

4. Dukát A (ed). Ambulantné monitorovanie krvného tlaku v klinickej praxi. FAMA: Brno 2020. ISBN 978–80–904731–6-4.

5. Niranen T, Mäki J, Puuka P et al. Office, home, and ambulatory blood pressure as predictors of cardiovascular risk. J Am Soc Hypertens 2014; 64(2): 281–286. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03292>.

6. Mancia G, Kreutz R, Brunström M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens 2023; 41(12): 1874–2071. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>.

7. Banegas RJ, Ruilope LM, de la Siera A et al. Relationship between Clinic and Ambulatory-Blood Pressure Measurements and Mortality. N Engl J Med 2018; 378(16): 1509–1520. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1712231>. Retraction in Retraction: Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A et al. N Engl J Med 2020; 382(8): 786. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2001445>.

8. Towsend RR. The Value in an Ambulatory Blood-Pressure Registry. N Engl J Med 2018; 378(16): 1555–1556. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1802369>.

9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure JNC-7, Hypertension 2003; 42(6): 1206–1252. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>.

10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2018; 71(6): e13-e115. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065>. Correction to: 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2018; 71(6): e140-e144. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYP.0000000000000076>.

11. Roush G, Fagard R, Salles G et al. Prognostic impact of clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in 9 cohorts of 13,843 patients with hypertension: systematic review and meta-analysis. J Am Soc Hypertens 2014; 32(12): 2332–2340; discussion 2340. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000000355>.

12. Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardiña M et al. Bedtime Hypertension Treatment Improves Cardiovascular Risk Reduction: Hygia Chronotherapy Trial. Eur Heart J 2020; 41(48): 4565–4576. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754>.

13. Serinel Y, Yee BJ, Grunstein RR et al. Chronotherapy for hypertension in obstructive sleep apnoea (CHOSA): a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. Thorax 2017; 72(6): 550–558. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016–209504>.

14. Blom K, Baker B, How M et al. Hypertension Analysis of Stress Reduction Using Mindfulness Meditation and Yoga: Results from the Harmony Randomised Clinical Trial. Am J Hypertens 2014; 27(1): 122–129. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpt134>.

15. Garrison SR, Kolber MR, Allan GM et al. Bedtime versus morning use of antihypertensives for cardiovascular risk reduction (BedMed): protocol for a prospective, randomised, open-label, blinded end-point pragmatic trial. BMJ Open 2022; 12(2): e059711. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021–059711>.

16. Mackensie IS, Rogers A, Poulter NR et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomized, open-label, blinded-endpoint clinical trial. Lancet 2022; 400(10361): 1417–1425. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(22)01786-X>.

17. Unger T, Borghi C, Charchar F et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension 2020; 75(6): 1334–1357. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.

18. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A et al. Influence of circadian time of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in resistant hypertension. European Renal Association/European Dialysis and

proLékaře.cz | 4.11.2026

Transplant Association 2011 Congress June 25, 2011, Prague. Abstract Sa030.

19. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk. Results from the MAPEC study. Chronobiol Int 2010; 27(8): 1629–1651. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/07420528.2010.510230>.

20. Mathur P, Kadavath S, Marsh JD et al. Chronotherapy for Hypertension: Improvement in Patient Outcomes with Bedtime Administration of Antihypertensive Drugs. Eur Heart J 2020; 41(48): 4577–4579. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz836>.

21. Kimura G. Kidney and circadian blood pressure rhythm. Hypertension 2008; 51(4): 827–828. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110213>.

22. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A et al. Bedtime ingestion of hypertension medications reduces the risk of new-onset type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia 2016; 59(2): 255–265. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–015–3749–7>.

23. Hermida CR, Ayala DE, Mojón A et al Risk incident chronic kidney disease is better reduced by bedtime than upon-awakening ingestion of hypertension medications. Hypertens Res 2018; 41(5): 342–353. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41440–018–0029–1>.

24. Wang C, Ye Y, Liu C et al. Evening versus morning dosing regimen drug therapy foe kidney disease patients with hypertension in blood pressure patterns: a systematic review and meta-analysis. Intern Med J 2017; 47(8): 900–906. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/imj.13490>.

25. Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX et al. Chronotherapy for hypertension. Curr Hypertens Rep 2018; 20(11): 97. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906–018–0897–4>. Erratum in Correction to: Chronotherapy for Hypertension. Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX et al. Curr Hypertens Rep 2018; 21(1):1. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1007/s11906–018–0905–8>.

26. Bakris G. Time in Therapeutic Range: Redefining „Optimal" Blood Pressure Control. J Am Cooll Cardiol 2021; 77(10): 1300–1301. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.019>.

27. Wang N, Harris K, Hamet P et al. Cumulative Systolic Blood Pressure Load and Cardiovascular Risk in Patients with Diabetes. J Am Coll Cardiol 2022; 80(12):1147–1155. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2022.06.039>.