

## 14 Artériová hypertenzia u pacienta s diabetes mellitus

Ján Murín

### 14.1 Artériová hypertenzia

#### 14.1.1 Definícia a klasifikácia

Artériová hypertenzia (AHT) je definovaná ako **trvalý krvný tlak (TK)  $\geq 140$  a/alebo  $\geq 90$  mm Hg** (tab. 14.1, ESH/ESC 2018). Diagnózu AHT stanovíme opakovanými kontrolami TK a najlepšie meraním v domácom prostredí (3-krát, realizuje sa priemerná hodnota TK z 2. a 3. merania). Vysoký normálny tlak (130–139 mm Hg a/alebo 85–89 mm Hg) liečime vtedy, keď je kardiovaskulárne riziko veľmi vysoké a diabetik tieto hodnoty TK pri liečbe znáša.

Podľa prieskumu na diabetologických ambulanciách (NEFRITI) na Slovensku trpí hypertenziou takmer 42 % pacientov s DM1T a viac ako 82 % pacientov s DM2T. AHT je hlavným rizikovým faktorom pre aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenia (AS KVO) ako aj mikrovaskulárne komplikácie. Viaceré štúdie preukázali, že antihypertenzívna liečba znižuje výskyt cievnych mozgových príhod, srdcového zlyhávania, fibrilácie predsienej, mikrovaskulárnych komplikácií a AS KVO.

Hlavné patofyziologické príčiny AHT u diabetikov:

- hyperinzulinémia prispieva ku zvýšenej renálnej reabsorpcii sodíka
- u diabetikov je prítomná aktivácia sympatikového nervového systému a renín-angiotenzín-aldosterónového systému
- k hypertenzii prispievajú aj ďalšie rizikové faktory, ako je obezita, nedostatok pohybu, vyšší vek diabetikov a poškodenie obličiek

Klasifikáciu AHT podľa hodnôt TK ukazuje tab. 14.1. V manažmente AHT nie sú zásadné rozdiely medzi pacientmi s DM1T a DM2T. Krvný tlak (TK) by mal byť zmeraný pri každej návšteve pacienta u diabetológa, pričom technika merania musí spĺňať štandardné požiadavky. Vychádza sa z opakovane nameraných hodnôt v priebehu niekoľkých dní až týždňov (pri vyššom vstupnom TK,

a teda potenciálnom vyššom KV-riziku) a týždňov až mesiacov (pri ľahko zvýšených hodnotách a menšom predpokladanom riziku). Pri hodnotách STK  $> 160$  mm Hg a/alebo DTK  $> 100$  mm Hg sa však liečba (farmakologická) začína ihneď. Všetci pacienti s DM a AHT by si mali vykonávať domáce meranie TK.

#### 14.1.2 Meranie krvného tlaku

Meranie krvného tlaku v ambulancii by mala vykonávať skúsená osoba a mala by sa riadiť stanovenými odporúčaniami (meranie sa vykonáva posediačky, nohy sú položené na zemi, rameno je v úrovni srdca a pred meraním sa 5 min oddychuje). Veľkosť manžety by mala byť primeraná hornému obvodu ramena. Pacientom samostatne prevádzkané meranie krvného tlaku v domácich podmienkach a 24-hodinové ambulantné meranie krvného tlaku môže prispieť k dôkazu tzv. syndrómu bieleho plášťa, maskovanej hypertenzie a iných diskrepancií medzi ambulantne nameraným a „skutočným“ krvným tlakom. Štúdie zamerané na nediabetických pacientov ukázali, že meranie v domácich podmienkach môže lepšie korelovať s rizikom KVO ako ambulantné meranie.

#### 14.1.3 Stratifikácia rizika artériovej hypertenzie

Stratifikácia rizika AHT sa určuje s ohľadom na súčasnú prítomnosť iných rizikových faktorov, pričom prítomnosť DM pacienta automaticky zaraďuje do skupiny s vysokým, resp. veľmi vysokým rizikom, pri ktorom sa s farmakoterapiou začína už pri hodnotách presahujúcich hodnotu normálneho TK. Prítomnosť DM však zvyšuje riziko do rozsahu „stredne vysokého“ už aj pri normálnych hodnotách TK. U týchto pacientov je potrebné pravidelné monitorovanie TK. Podľa dostupnosti je u pacientov s AHT výhodný aj selfmonitoring TK samotným pacientom.

Tab. 14.1 | Klasifikácia krvného tlaku

klasifikácia podľa ESH/ESC (2018)			
klasifikácia TK	STK (mm Hg)		DTK (mm Hg)
optimálny TK	< 120	<i>a</i>	< 80
normálny TK	120–129	<i>a/alebo</i>	80–84
vysoký-normálny	130–139	<i>a/alebo</i>	85–89
<b>hypertenzia</b>			
štádium 1	140–159	<i>a/alebo</i>	90–99
štádium 2	160–179	<i>a/alebo</i>	100–109
štádium 3	$\geq 180$	<i>a/alebo</i>	$\geq 110$
izolovaná systolická hypertenzia	$\geq 140$	<i>a</i>	< 90

DTK – diastolický krvný tlak ESC – Európska kardiologická spoločnosť/European Society of Cardiology ESH – Európska spoločnosť pre hypertenziu/European Society of Hypertension STK – systolický krvný tlak TK – krvný tlak

U pacientov s DM, obzvlášť pri prítomnosti kardiálnej autonómnej neuropatie (KAN), býva často zvýšená labilita/variabilita TK a dochádza k strate poklesu (dipping) TK a srdcovej frekvencie počas noci. Pacienti, u ktorých k nočnému poklesu nedochádza (nondipper), sú vystavení väčšiemu KV-riziku. U týchto pacientov je indikovaný 24-hodinový monitoring TK (TK Holter) a zohľadnenie jeho výsledkov aj pri nastavovaní a kontrole liečby.

Súčasťou vyšetrení pri zistení AHT je pátranie po poškodení cieľových orgánov (tab. 14.2 a tab. 14.3) a zväčšenie prítomnosti ev. sekundárnej hypertenzie (rýchlejší začiatok hypertenzie, veľmi vysoké hodnoty TK, horšia odpoveď na liečbu): renoparenchýmová alebo renovaskulárna hypertenzia, feochromocytóm, primárny hyperaldosteronizmus, Cushingov syndróm, koarktácia aorty, liekmi indukovaná hypertenzia (kontraceptíva, steroidy, NSAID, amfetamín, erythropoetín, cyklosporín) a iné.

**Kardiovaskulárne riziko a mortalita sú u pacientov s DM zvýšené už pri hodnotách TK > 115/75 mm Hg. STK > 120 mm Hg predikuje postihnutie obličiek vrátane zlyhania obličiek v budúcnosti. Randomizované klinické štúdie ukázali, že redukcia TK < 140/90 mm Hg u pacientov s DM redukuje riziko KV-príhod, CMP a diabetickej nefropatie. Benefit ešte nižších hodnôt však nie je dostatočne podložený EBM. Podľa výsledkov štúdií ACCORD a ADVANCE hodnoty STK < 120 mm Hg (na kombinácii 3, 4 antihypertenzív) v porovnaní s STK 130–140 mm Hg (na kombinácii 2 či len 1 antihypertenzíva)**

u pacientov s DM2T s vysokým rizikom KVO nepreukázali prínos z hľadiska redukcie rizika infarktu myokardu (IM), cievnej mozgovej príhody (CMP) a úmrtia z KV-príčin. Je vždy dôležité brať do úvahy rozdiel medzi pacientmi, u ktorých sa dá redukcia TK dosiahnuť ľahko a ťažšie.

#### 14.1.4 Konštatovania vychádzajúce z EBM

- Nie sú k dispozícii žiadne kontrolované štúdie o diéte a cvičení pri liečbe hypertenzie u pacientov s DM, štúdia DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) však ukázala u nediabetických pacientov podobné anti-hypertenzívne účinky ako pri farmakologickej monoterapii. Terapia zmenou životného štýlu pozostáva z redukcie príjmu sodíka (< 1 500 mg/deň) a nadmernej telesnej hmotnosti, zvýšenej spotreby ovocia a zeleniny (8–10 porcií/deň) a nízkoúčinných mliečnych produktov (2–3 porcie/deň), vylúčenia nadmernej spotreby alkoholu (nie viac ako 2 drinky/deň u mužov a nie viac ako 1 drink/deň u žien) a zvyšovania pohybovej aktivity. Tieto nefarmakologické stratégie môžu taktiež pozitívne ovplyvniť glykémiu a hladinu lipidov. Ich účinky na kardiovaskulárne príhody neboli dokázané. Úvodný pokus o nefarmakologickú terapiu môže byť odôvodnený u diabetických pacientov s ľahkou hypertenziou (hodnoty systolického tlaku krvi 130–139 mm Hg a hodnoty diastolického tlaku krvi 80–84 mm Hg).
- Ak je počas diagnostiky AHT hodnota STK krvi  $\geq 140$  mm Hg alebo hodnota DTK  $\geq 85$  mm Hg, malo

**Tab. 14.2 | Meranie krvného tlaku a diagnóza arteriálnej hypertenzie**

diagnóza	TK sa má zmerať pri každej bežnej kontrole u diabetológa
	u pacientov s nameraným STK 140 mm Hg alebo DTK 90 mm Hg sa má hodnota krvného tlaku potvrdiť v iný deň
	<b>opakovane nameraný STK <math>\geq 140</math> mm Hg alebo DTK <math>\geq 90</math> mm Hg potvrdzuje diagnózu hypertenzie</b>
cieľové orgány a ich poškodenie vysokým TK	srdce (hypertrofia ľavej komory srdca, angina pectoris, IM, predošlá koronárna revaskularizácia, srdcové zlyhávanie, predsieňová fibrilácia)
	mozog (CMP, TIA, demencia)
	obličky (CKD)
	artérie dolných končatín (PAO)
	očné pozadie (retinopatia)

CKD – chronická choroba obličiek CMP – cievna mozgová príhoda DTK – diastolický krvný tlak PAO – ochorenie periférnych artérií STK – systolický krvný tlak TIA – tranzitórny ischemický atak

**Tab. 14.3 | Identifikovateľné príčiny sekundárnej hypertenzie**

diagnóza	diagnostický test
CKD	eGFR, albuminúria či UACR
koarktácia aorty	CT-angiografia
Cushingov syndróm a iné stavy s nadbytkom glukokortikoidov vrátane chronickej liečby steroidmi	dexametazónový supresný test
liekmi indukovaná AHT	anamnéza zameraná na skupiny užívaných liekov
feochromocytóm	24-hodinový močový metanefrín a normetanefrín
primárny hyperaldosteronizmus a iné stavy s nadbytkom mineralokortikoidov	24-hodinový močový aldosterón alebo špecifické meranie iných mineralokortikoidov
renovaskulárna hypertenzia	dopplerovské vyšetrenie, MRI, angiografia
spánková apnoe	spánkové laboratórium
ochorenie štítnej žľazy, hyperparatyreóza	laboratórne vyšetrenie TSH, PTH

PTH – parathormón TSH – tyreotropný hormón UACR – pomer albumínu a kreatinínu v moči/Urinary Albumin Creatinine Ratio

Tab. 14.4 | Algoritmus liečby hypertenzie u pacientov s diabetes mellitus

NEFARMAKOLOGICKÁ LIEČBA – základná súčasť liečby pacienta s DM	
<b>TK &gt; 120/80 mm Hg</b>	
všeobecné požiadavky na pacienta s diabetes mellitus: redukcia hmotnosti, racionalizácia stravovania, zvýšenie spotreby ovocia a zeleniny cca 8 porcií/deň a nízkoenergetických mliečnych výrobkov na 2–3 porcie, alkohol maximálne 2 drinky u muža a 1 drink u ženy, redukcia príjmu sodíka na < 1 500–2 300 mg/deň, zvýšenie príjmu draslíka, aeróbne cvičenie, nefajčenie	
NEFARMAKOLOGICKÁ LIEČBA + FARMAKOTERAPIA	
<b>TK &gt; 140/90 mm Hg</b>	
<b>iniciálna liečba</b>	
pri TK > 140/90 mm Hg sa farmakologická liečba u pacienta s DM začína ihneď	
pri TK > 160/90 mm Hg sa u pacienta s DM odporúča začať farmakologickú liečbu 2-kombináciou účinných látok s potvrdeným KV-benefitom	
výber skupín účinných látok s dokázaným KV-benefitom (ACEi alebo sartany alebo tiazidové diuretikum alebo dihydropyridínové Ca-blokátory); obvykle kombinácia viacerých, nie však ACEi + ARB	
u pacientov s proteinúriou (UACR > 25 mg/mmol) alebo mikroalbuminúriou (UACR 2,5–25 mg/mmol) sa za výber prvej línie považuje ACEi alebo ARB; pri neprítomnosti albuminúrie je však ich superiorita oproti iným antihypertenzívam sporná	
pri liečbe diuretikami, ACEi alebo ARB sa odporúča kontrolovať eGFR a hladinu kálie	
uvážiť podanie aspoň jedného antihypertenzíva večer pred spaním	
pacienti s predchádzajúcim IM by mali byť liečení betablokátorom aspoň počas 2 rokov po IM	
<b>dvojkombinácia</b>	
obvykle kombinácia viacerých antihypertenzív, nie však ACEi + ARB	
kombinácia ACEi, resp. ARB s tiazidovým diuretikom <i>alebo</i>	
kombinácia ACEi, resp. ARB s kalciovým blokátorom (amlodipín); v štúdiu ACCOMPLISH bol amlodipín + ACEi účinnejší v ovplyvnení KV-príhod než tiazid + ACEi aj pri rovnakom poklese TK	
u pacientov s DM výhodné postavenie spomedzi diuretík má netiazidové chlorosulfamolové diuretikum indapamid; pri eGFR < 30 ml/min sa indikuje kľúčové diuretikum	
pacienti s predchádzajúcim IM, anginou pectoris, pacienti so srdcovým zlyhávaním by mali byť liečení betablokátorom (aspoň počas 2 rokov po IM); pri neprítomnosti týchto ochorení však betablokátory neznižujú mortalitu	
kontrola nočného tlaku krvi (Holter) so zväzšením podania aspoň jedného antihypertenzíva pred spaním	
pri liečbe diuretikami, ACEi alebo sartanmi sa odporúča kontrolovať eGFR a hladinu kálie	
<b>ďalšie kombinácie</b>	
kombinácia ACEi alebo ARB s diuretikom a kalciovým blokátorom	
pri nedostatočnom efekte pridanie antagonistu receptorov pre mineralokortikoidy (antagonistov aldosterónu), prípadne ďalších skupín antihypertenzív (alfablokátory, centrálné účinkujúce antihypertenzíva) a pri veľmi rezistentnej AHT urapidil viackrát denne	
cieľové hodnoty TK	
všeobecne	< 140/ 90 mm Hg
u pacientov s vysokým KV-rizikom	< 130/80 mm Hg
mladší pacienti s potenciálom renálnej protektivity	< 130/80 mm Hg
pacienti s rizikom cievnej mozgovej príhody, ktorí nemajú preexistujúce KVO	obzvlášť ak sa úprava TK dá dosiahnuť ľahko, bez nežiadúcich účinkov a nevyžaduje kombináciu viacerých liekov
pacienti s albuminúriou	
u pacientov s DM1T	< 130/80 mm Hg
u pacientov vo veku > 80 rokov	< 150/90 mm Hg
LIEČBA HYPERTENZIE U DIABETICKEJ PACIENTKY POČAS TEHOTENSTVA	
<b>cieľové hodnoty STK 120–160 mm Hg/DTK 80–105 mm Hg</b>	
u tehotných pacientiek s poškodením cieľových orgánov sa odporúčajú nižšie hodnoty v tomto rozmedzí	
nižšie cieľové hodnoty STK 110–119 mm Hg a DTK 65–79 mm Hg môžu prispievať k zlepšeniu dlhodobej prognózy matky, môžu sa však združovať s poruchami fetálneho rastu	
<b>výber antihypertenzív</b>	
<b>kontraindikované</b> počas tehotenstva sú ACEi, sartany, spironolaktón	
za <b>bezpečné</b> lieky sa považujú: metyldopa, labetalol, diltiazem, klonidín, prazosín	
hydralazín sa môže uvážiť pri akútnom manažmente hypertenzie	
<b>diuretiká sa neodporúčajú</b> , môžu sa však použiť v neskorších štádiách tehotenstva s cieľom kontroly objemu tekutín	
American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) neodporúča liečbu antihypertenzívami pri STK < 160 mm Hg alebo DTK < 110 mm Hg, pretože neexistuje žiaden zistený prínos, ktorý by jednoznačne prevažoval nad potenciálnymi rizikami liečby	
po pôrode by mali byť pacientky s gestačnou hypertenziou, preeklampsiou a so superimponovanou preeklampsiou sledované v nemocnici počas 72 hod a následne by mali mať TK kontrolovaný ešte počas 7–10 dní	
odporúča sa dlhodobé sledovanie týchto žien nakoľko majú zvýšené dlhodobé KV-riziko	

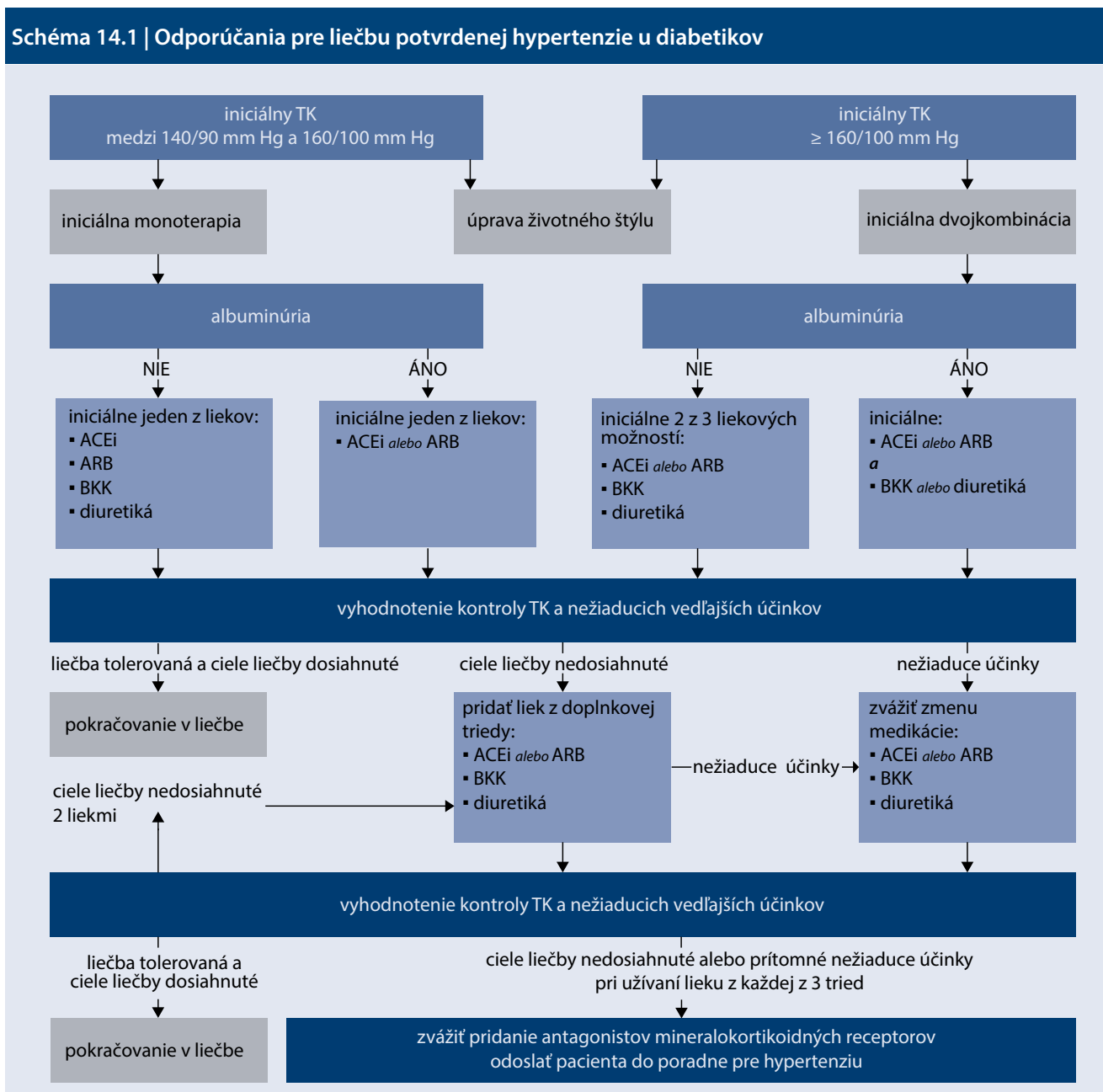
ACEi – inhibitor angiotenzin konvertujúceho enzemu ARB – blokátor AT1-receptora pre angiotenzín II/sartan CKD – chronická choroba obličiek eGFR – odhadovaná glomerulárna filtrácia do moču v zberanom moči IM – infarkt myokardu TK – krvný tlak UACR – pomer albumínu a kreatinínu v moči

by sa popri nefarmakologickej liečbe začať s farmakologickou liečbou.

- Znižovanie krvného tlaku v rámci režimov založených na rôznom účinku antihypertenzívnych liečiv, vrátane ACE-inhibítorov, blokátorov ARB, betablokátorov, diuretík a blokátorov kalciového kanála, sa ukázali byť účinné v znižovaní kardiovaskulárnych príhod. Podľa niektorých štúdií sú v znižovaní kardiovaskulárnych príhod ACE-inhibítory účinnejšie ako dihydropyridínové blokátory kalciového kanála. Rôzne typy ďalších štúdií však neukázali žiadnu špecifickú výhodu primárnej liečby hypertenzie ACE-inhibítormi vo všeobecnej populácii s hypertenziou, ale skôr výhodu primárnej liečby nízkymi dávkami tiazidových diuretík vzhľadom na kardiovaskulárne riziko.

U pacientov s DM môžu mať inhibítory RAAS jedinečné výhody v začiatkovej liečbe hypertenzie. V štúdií (bez hypertonikov) s vysoko rizikovými pacientmi, vrátane veľkej podskupiny diabetikov, znížili ACEi výskyt KVO. U pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (SZ), vrátane podskupiny diabetikov, sa ukázalo, že ARB vo veľkej miere znižujú výskyt KVO, a u pacientov s DM2T so závažnou nefropatiou boli ARB v znižovaní výskytu srdcového zlyhávania účinnejšie ako blokátory kalciového kanála. Hoci dôkazy o nespornom prínose inhibítorov RAAS pre výskyt KVO u diabetikov zostávajú protikladné, vysoké riziko KVO spojené s diabetom a vysoká prevalencia nediodagnostikovaných KVO môžu stále svedčiť v prospech odporúčaní na ich použitie v prvostupňovej terapii hypertenzie u ľudí s diabetom. Nedávno sa v ramene krvného tlaku štúdie ADVANCE

Schéma 14.1 | Odporúčania pre liečbu potvrdennej hypertenzie u diabetikov



ACEi – inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu ARB – blokátor AT<sub>1</sub>-receptora pre angiotenzín II (sartan) BKK – blokátor kalciových kanálov TK – tlak krvi

ukázalo, že obvyklé podávanie fixnej kombinácie ACEi perindoprilu a diuretika indapamidu výrazne znížilo celkové mikrovaskulárne a makrovaskulárne riziko, rovnako ako aj KVO a celkovú úmrtnosť. Lepšie výsledky by mohli súvisieť aj s nižšími dosiahnutými hodnotami krvného tlaku v ramene s perindoprilom a indapamidom. Klinická štúdia ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) súčasne ukázala zníženie morbidít a mortality u tých pacientov, ktorí užívali benazepril s amlodipínom v porovnaní s tými, ktorí užívali benazepril s hydrochlorotiazidom. Presvedčivé výhody inhibitorov RAAS u diabetických pacientov s albuminúriou a renálnou insuficienciou poskytujú dodatočné dôvody na použitie týchto farmák.

- Diuretiká a betablokáto­ry síce nepriaznivo ovplyvňujú metabolický profil diabetikov, ale benefit z redukcie TK prevyšuje nežiaduci metabolický vplyv a tieto lieky potrebujeme do kombinačnej liečby, v prípade betablokátorov hlavne u sprievodnej ICHS či pri srdcovom zlyhávaní.
- Je dôležité zdôrazniť, že väčšina pacientov s hypertenziou potrebuje kombinovanú antihypertenzívnu liečbu na dosiahnutie liečebných cieľov, obzvlášť u diabetikov, u ktorých sú cieľové hodnoty nižšie. Mnoho pacientov potrebuje na dosiahnutie cieľových hodnôt  $\geq 3$  liekov. Ak krvný tlak nereaguje na optimálne dávky aspoň 3 antihypertenzív rôznych tried, z ktorých jedno by malo byť diuretikum, lekár by mal zvážiť posúdenie prítomnosti sekundárnych foriem hypertenzie.
- Nemenej dôležitý je fakt, že väčšina diabetikov má zvýšené hodnoty tlaku krvi, resp. jeho neadekvátny pokles v nočných hodinách. Z týchto dôvodov je vhodné zvážiť podávanie antihypertenzívnej liečby na noc, ideálne po potvrdení 24-hodinovým holterovským monitorovaním.

## 14.2 Rezistentná hypertenzia

Rezistentná hypertenzia je definovaná ako TK  $> 140/90$  mm Hg napriek terapeutickému úsiliu, ktoré zahŕňa vhodnú úpravu režimu a diéty a liečbu diuretikom a 2 ďalšími antihypertenzívami v adekvátnych dávkach patriacimi do odlišných skupín. Pri rozvoji rezistentnej hypertenzie je potrebné vylúčiť sekundárne príčiny hypertenzie, z ktorých sú u diabetikov najčastej-

šie prítomné obštrukčné spánkové apnoe a renovaskulárna hypertenzia na podklade aterosklerózy renálnej artérie.

V liečbe sú efektívne antagonisy aldosterónu, ak sa pridajú k jestvujúcej liečbe ACEi alebo ARB, tiazidovým diuretikom a dihydropyridínovým kalciovým antagonistom. Antagonisy mineralokortikoidných receptorov redukujú tiež albuminúriu a vykazujú prídavné KV-benefity. Zvyšujú však riziko hyperkaliémie.

## 14.3 Manažment pacientov s diabetes mellitus a artériovou hypertenziou v praxi (tab. 14.4, s. 138)

Metaanalýzy klinických randomizovaných štúdií preukázali, že redukcia STK o 10 mm Hg a DTK o 5 mm Hg vedie k významnej redukcii výskytu veľkých KV-príhod o 20 %, celkovej mortality o 10–15 %, cievných mozgových príhod o 35 %, koronárnych príhod o 20 % a srdcového zlyhávania o 40 %. Výsledky observačných aj prospektívnych epidemiologických štúdií, prehľadov aj registrov ukazujú, že kontrola diabetu ako aj hypertenzie je stále celosvetovo neuspokojivá. Kým v manažmente diabetu dosahujú najlepšie výsledky dlhodobej kontroly diabetu diabetológovia, v manažmente hypertenzie sú to kardiológovia, resp. internisti. Navyše často sa jedná o polymorbídnych pacientov s dokázanou koronárnou chorobou srdca alebo so srdcovým zlyhávaním, nefropatiou, stavom po cievnej mozgovej príhode a podobne. Z tohto hľadiska je úzka spolupráca diabetológa a kardiológa v manažmente týchto pacientov mimoriadne dôležitá. Pacient musí byť adekvátne edukovaný o nefarmakologickej i farmakologickej liečbe ako diabetu, tak aj hypertenzie, ale aj o ostatných rizikových faktoroch, ktoré jeho prognózu ovplyvňujú. Treba sa vyvarovať duplicitnej liečby zo strany oboch špecialistov (obzvlášť, keď je na slovenskom trhu obrovské množstvo generík), a to sa týka nielen liečby hypertenzie, ale aj dyslipidémie. Pri kontrole diabetológom, kardiológom, resp. internistom je veľmi prospešné poučiť pacienta, aby vždy priniesol so sebou poslednú správu z vyšetrenia u ostatných lekárov, čo zlepší vzájomnú informovanosť a následne aj manažment spoločného pacienta. Základom prospešnej spolupráce je maximálna snaha o dobrú kontrolu najzávažnejších rizikových faktorov v kontexte súčasných poznatkov EBM (schéma 14.1, s. 139).