

# Blokáda receptorov pre angiotenzín II, orgánová ochrana a miesto eprosartanu

A. Dukát, M. Wawruch, M. Čaprnda, L. Gašpar, P. Minárik, M. Makovník, M. Kučera, I. Očadlík, M. Rakovská, P. Letavay

## Súhrn

Antihypertenzívny účinok oboch skupín liečiv ovplyvňujúcich renín-angiotenzín-aldosterónového systému (ACE-inhibítorov a AT-1 antagonistov) bol dostatočne preukázaný v minulosti. Obe skupiny liekov si tak našli svoje pevné postavenie v klinickej farmakoterapii. Okrem ich antihypertenzívneho účinku dnes máme dostatok dokladov o ich orgánovej ochrane (kardioprotekcii, nefroprotekcii, vaskuloprotekcii i oddialení manifestácie nového diabetu mellitu 2. typu pri ich liečbe).

V skupine blokátorov receptorov pre angiotenzín II existujú rozdiely v liečbe z pohľadu na plné terapeutické pokrytie počas celého dávkovacieho obdobia, rozdiely vo veľkosti použitých terapeutických dávok, ale aj v dokázaných možnostiach v organoprotekcii. Avšak pre svoju mimoriadnu znášateľnosť, (profil vedľajších účinkov liečby je porovnateľný s placebom) sa plne zaradili do liečebného arzenálu z hľadiska dlhodobej liečby vysoko rizikových pacientov s ochoreniami kardiovaskulárneho systému [1,2]. V poslednom období sa sem zaradil eprosartan, selektívny blokátor prvého receptoru pre angiotenzín II, ktorý preukázal viaceré významné vlastnosti v orgánovej ochrane rizikového pacienta s kardiovaskulárnym ochorením.

## Kľúčové slová

blokátory renín-angiotenzín-aldosterónu – eprosartan – orgánová ochrana - liečba

## Summary

**Angiotensin II receptor inhibition, organ protection and the role of eprosartan.** Antihypertensive effects of both groups of drugs affecting the renin-angiotensin-aldosterone system (ACE-inhibitors and AT-1 antagonists) have previously been demonstrated. Both groups of drugs thus have their established place in clinical pharmacotherapy. Besides their antihypertensive properties, there is now sufficient evidence also of their organoprotection (cardioprotection, nephroprotection, vasculoprotection as well as delayed manifestation of the new onset type 2 diabetes mellitus with their therapy).

Differences exist within the group of angiotensin II receptor blockers in the extent of therapeutic coverage over the entire dosing interval, therapeutic dosages used as well as in their organoprotective effects. However, due to their excellent tolerability (side-effects profile is comparable to placebo) they are widely used as the therapeutic agents for high-risk patients with cardiovascular diseases [1,2]. Recently, eprosartan, highly selective AT-1 receptor blocker with significant organoprotective effects on the high-risk cardiovascular patients has been added to this group.

## Keywords

renin-angiotensin-aldosterone blockade – eprosartan – organoprotection - therapy

Angiotenzín II je jednou z najdôležitejších peptidových látok renín-angiotenzín-aldosterónového systému, hrá kľúčovú úlohu v homeostáze vody, sodíka, krvného tlaku a podstatnú úlohu v patogeneze kardiovaskulárných ochorení [3].

Viaceré ukončené klinické štúdie presvedčivo ukázali, že blokátory AT-1 receptorov sú rovnako vysoko účinné liečivá a sú alternatívou liečby ACE-inhibítormi v sledovaných skupinách vysokorizikových pacientov s kardiovaskulárnym ochorením. U rizikových pacientov s hypertenziou významne znižujú riziko výskytu mozgocievnej príhody,

kardiovaskulárných príhod i kardiovaskulárnej mortality. Výhodou liečby je špecifická blokáda AT-1 receptora, vysoký T/P pomer (nad 0,6) umožňujúci dávkovanie jedenkrát denne, dobrá tolerancia (profil vedľajších nežiaducich účinkov porovnateľný s placebom), metabolická neutrálnosť liečby – bez prítomných významných liekových interakcií, možnosť bezpečnej liečby komorbidít a dokázaná orgánová ochrana [4].

Nedávno publikovaná štúdia ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) preukázala rovnakú účinnosť predstaviteľov oboch sledovaných

skupín blokátorov renín-angiotenzín-aldosterónového systému: ramiprilu a telmisartanu [5]. Nadviazala tak na veľmi známu štúdiu HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators) [6].

V oblasti ochrany orgánov u vysokorizikového pacienta s kardiovaskulárnym ochorením máme k dispozícii v medicíne dôkazov výsledky z viacerých randomizovaných klinických štúdií. Nefroprotekcija bola dokázaná u pacientov s diabetickou nefropatiou v štúdiu RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist

Losartan). Losartan preukázal významnú renoprotekciu, nezávislú od svojho hypotenzívneho efektu. V štúdií IDNT (Irbesartan type II Diabetic Nephropathy Trial) pacienti s hypertenziou a diabetom II. typu boli liečení irbesartanom, amlodipínom alebo placebom pri dostatočnom znížení krvného tlaku. Podobne ako v uvedenej štúdií RENAAL irbesartan preukázal významnú renoprotekciu, nezávislú od samotného znížení krvného tlaku. Spomenutá štúdia bola súčasťou väčšieho programu PRIME s irbesartanom: (Program for Irbesartan Mortality and morbidity Evaluations), do ktorého zapadla ešte aj štúdia IRMA II (Irbesartan MicroAlbuminuria type II diabetes mellitus in hypertensive patients) [7]. Bol významne lepší (zvlášť vo vyšších dávkach) ako amlodipín alebo konvenčná antihypertenzívna liečba. Nefroprotektia sa preukázala ako v počiatočných štádiách (progresia mikroalbuminúrie), tak i neskorších štádiách (spomalenie progresie proteinúrie) u pacientov s diabeticou nefropatiou. Vzájomná kombinácia ACE-inhibítora trandolaprilu a AT-1 blokátora losartanu bola v nefroprotekcii efektívnejšia ako liečba samotnými liečivami, čo ukázala štúdia COOPERATE. Obe liečebné stratégie významne ovplyvnili proteinúriu, avšak kombinovaná liečba bola významne efektívnejšia. V tomto kontexte bola liečba trandolaprilom bezpečná aj u pacientov s renálnou insuficienciou pre jeho duálnu elimináciu. Výsledky nemožno pripočítať hypotenzívnemu efektu, poklesy tlaku boli vo všetkých troch ramenách porovnateľné. V oblasti nefroprotektie sa ukazuje byť rozdiel oproti liečbe hypertenzie v jej sekundárnej prevencii (ONTARGET oproti COOPERATE).

Ďalší okruh orgánovej ochrany predstavuje oblasť hypertrofiie ľavej komory srdca. Táto je prítomná u každého druhého pacienta s hypertenziou a predstavuje samostatný rizikový faktor pre kardiovaskulárnu mortalitu. Významnú a prelomovú štúdiu predstavuje štúdia LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction) [8]. Vo všetkých sledo-

vaných ukazovateľoch (od primárneho po terciárne ukazovatele) sa preukázali výhody liečby losartanom oproti beta-blokátorom atenololom. Štúdia VALUE (VALsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) bola podobná spomenutej štúdií LIFE, ale namiesto hypertrofiie ľavej komory srdca sa vybrali pacienti s viacerými rizikovými faktormi stredných vekových skupín. Liečba valsartanom bola výhodnejšia v porovnaní s amlodipínom na dostatočnú kontrolu krvného tlaku a na ovplyvnenie morbidity [9].

Liečbou AT-1 blokátorom je možné čiastočne ovplyvniť aj progresiu diabetickej proliferatívnej retinopatie a spomalíť tak rozvoj úplnej slepoty DIRECT (The Diabetic Retinopathy Candesartan Trials). Ochorenie je svojím významom podstatné, nakoľko vedie ku slepote až u 60 % pacientov s diabetom II. typu a u 40 % s diabetom I. typu. Vyskytuje sa až u 70–100 % pacientov s týmito základnými ochoreniami.

Orgánová ochrana – (kognitívne funkcie) bola sledovaná v štúdií SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), kde sa zistil efekt liečby candesartanom u starších pacientov s miernou hypertenziou na kognitívne funkcie (MMSE skóre > 24) [10]. V tejto oblasti preukázal svoje postavenie aj novší AT-1 blokátor eprosartan.

Nedávno boli zverejnené výsledky observačnej štúdie, ktorá sa zamerala na vzťah medzi kontrolou krvného tlaku, zvlášť systolického tlaku a kognitívnymi funkciami u pacientov s hypertenziou liečenými eprosartanom. V staršej vekovej populácii predstavuje liečebný problém, ktorý je z hľadiska ďalšej prognózy takéhoto pacienta veľmi významný. Je spojený so zmenami v cievnej stene pri stárnutí a jej zníženou schopnosťou rozťažiteľnosti. Títo hypertenzní pacienti však budú profitovať z akéhokoľvek zníženia krvného tlaku a výhodné bude použiť taktiež antihypertenzívum, ktoré má dlhý polčas účinku a bude chrániť pacienta aj v skorých raňajších hodinách (zniží riziko výskytu náhlejšej mozgovocievnej príhody u liečeného hyper-

tonika). V sledovanej veľkej kohorte (25 745 pacientov s hypertenziou vo veku nad 50 rokov) bolo so sledovaním kognitívnych funkcií pomocou MMSE liečených 600 mg eprosartanu denne (v monoterapii alebo v kombinovanej liečbe), na dosiahnutie cieľových hodnôt krvného tlaku [11]. Dokázal sa vplyv zníženia systolického krvného tlaku nielen na zachovanie, ale i mierne zlepšenie kognitívnych funkcií v polročnom sledovaní liečby eprosartanom. Liečba bola bezpečná a veľmi dobre tolerovaná, ako je to napokon známe pre celú skupinu AT-1 blokátorov. Má to veľký význam z hľadiska potrieb dlhodobej perzistencie na liečbe u staršieho pacienta s hypertenziou.

Zaujímavé výsledky prinieslo sledovanie dvoch AT-1 blokátorov (eprosartanu a valsartanu) z hľadiska hemodynamických zmien (cirkulácia na predlaktí farebnou dopplerovskou ultrazvukovou metódou) u hypertonikov počas izometrického a mentálneho stresu. Bolo sledovaných 36 pacientov randomizovaných na liečbu v dvoch ramenách: 600 mg eprosartanu a 160 mg valsartanu denne. Oba liečebné postupy viedli ku významnému poklesu krvného tlaku a periférnej cievnej rezistencie počas oboch testov. Eprosartan viedol ku väčšiemu poklesu rezistencie počas testu s hangripom ako valsartan. Obe látky znížili pokles mikrocirkulácie pri sledovaní konduktancie (vedení) krvného toku, pričom eprosartan kontroloval tento pokles počas handgripu lepšie ako valsartan [12]. Pri sledovaní orgánovej ochrany u starších hypertenzných pacientov je potrebné zamerať sa na dvoch ukazovateľov, ktorí sa ukázali byť významní z hľadiska prognózy: systolický krvný tlak a pulzný tlak. So spomínaným stárnutím dochádza vplyvom zmien na cievnom systéme ku strate kolagénu, ktorý je nahrádzaný fibróznym tkanivom. Cieva sa stáva rigidnejšou, menej rozťažiteľnou a následkom toho je postupný vzostup systolického krvného tlaku a pokles diastolického krvného tlaku (stav sa klasifikuje ako izolovaná systolická hypertenzia – ISH)

[13]. ISH sa ukázal byť závažným nezávislým rizikovým faktorom z hľadiska morbidity a mortality pre starších pacientov [14,15,16]. V medicíne dôkazov máme výsledky štúdií ETAPA I a II, kde študijným liečivom bol práve eprosartan [17,18]. Ten sa ukázal byť vysoko účinný a dobre tolerovaný (iba 1 % pacientov hlásilo nežiaduci účinok), aj v skupine starých pacientov nad 70 rokov s prítomnou ISH [19]. Významnejší vplyv na orgánovú ochranu pri liečbe eprosartanom oproti starším hypotenzívam (napr. atenolol) je veľmi pravdepodobne pre ovplyvnenie cez centrálny aortálny tlak, ako sa v poslednom období ukazuje byť pri antihypertenzívnom účinku najpotrebnejšie. Eprosartan má túto vlastnosť vo svojom antihypertenzívnom účinku už dokázanú [20,21]. Veterans Administrative Centrum v Los Angeles uskutočnilo v 55 centrách v USA a 3 centrách v Kanade sledovanie u 706 pacientov s miernou a stredne ťažkou hypertenziou na určenie účinnosti liečby monoterapiou eprosartanom (400–600 mg denne) a kombinovanou liečbou s hydrochlorothiazidom počas sledovaného liečebného obdobia dvoch rokov. Obe liečebné možnosti sa ukázali byť bezpečné a účinné v dlhodobej kontrole krvného tlaku v širokom spektre pacientov s hypertenziou [22].

Akým spôsobom sa eprosartan (tento novší sartan) podieľa na ochrane cieľových orgánov u pacientov s hypertenziou? V patognéze týchto stavov hrá dôležitú úlohu dysregulácia systémov renín-angiotenzín-aldosterón (jeho kľúčový činiteľ angiotenzín II) a sympatický nervový systém. Sú vzájomne prepojené a navzájom sa ovplyvňujú [23]. Ich duálnym ovplyvnením je možné dosiahnuť synergický účinok, tak je tomu u eprosartanu.

Eprosartan sa po stránke chemickej štruktúry odlišuje od ostatných AT-1 blokátorov, pretože má duálny mechanizmus účinku. Chemicky je nebifenylový, netetrazolový, nepeptidový, vysoko selektívny blokátor receptorov AT-1. Nielenže selektívne ovplyvňuje – bloku-

je AT-1 receptor, ale blokuje aj presynaptické uvoľňovanie noradrenalinu, ktoré je stimulované prostredníctvom angiotenzínu II. Tieto jeho vlastnosti sú zvlášť cenné pre fakt, že komplexné ovplyvnenie neurohormonálnej aktivity dokáže oveľa významnejšie znížiť globálne riziko kardiovaskulárnych komplikácií u pacientov s vysokým globálnym rizikom [24]. V skutočnosti ako nadprodukcia angiotenzínu II, tak i aktivácia sympatického nervového systému zvyšujú tendenciu ku vasokonstrikcii, významnejšie vo vzájomnom účinku aktivujú zápalové cytokíny, znižujú kontraktilitu kardiomyocytov a urýchľujú endotelové poškodenie a kardiovaskulárnu remodeláciu. Aktivácie oboch spomenutých systémov ako následok potom zvyšujú hladiny angiotenzínu II. Duálny účinok eprosartanu v patofyziológii a liečbe hypertenzie s hyperaktiváciou sympatiku je preto zvlášť výhodný [25].

Vysoká aktivita systémov RAAS a SNS je kľúčovým faktorom v patogeneze nielen hypertenzie, ale i chronického obličkového ochorenia. Na oboch úrovniach v regulácii za patofyziologických stavov je možné výhodne použiť eprosartan, ktorý má už spomenuté duálne účinky. Je to zvlášť výhodné aj z hľadiska ochrany – nefroprotekcii u rizikových pacientov [26]. Chronické obličkové postihnutie je totiž markerom zvýšenej kardiovaskulárnej morbidity a mortality, títo pacienti zomierajú skôr na kardiovaskulárne príčiny ako na zhoršenie základného obličkového ochorenia. Eprosartan sa ukázal byť zvlášť výhodný v liečbe u pacientov s chronickým obličkovým postihnutím pre svoj unikátny duálny mechanizmus účinku. Dokázal tým svoju schopnosť nefroprotekcii i v dlhodobej liečbe pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom [26].

Napokon je ešte potrebné zastaviť sa pri ďalšom dôležitom okruhu orgánovej ochrany – náhlejšej mozgovocievnej príhody. V tomto kontexte má eprosartan svoje zvláštne postavenie a v medicíne dôkazov má i svoje pevné dôkazy

(zvlášť tie, ktoré boli získané v štúdiu MOSES – The Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention) [27]. Jedným z najväčších benefitov liečby hypertenzie je významné zníženie rizika primárnej náhlejšej mozgovocievnej príhody, ktorá dosahuje až 35–40 % [28].

Okrem už sponenutej štúdie SCOPE prebehla ešte jedna významná štúdia PROGRESS, ktorá spadala do sekundárnej prevencie mozgovocievnej príhody s ACE-inhibítorom (perindopril) a diuretikom (indapamid). Liečba viedla ku 28% zníženiu tohto primárneho ukazovateľa oproti konvenčnej liečbe [29]. Viac randomizovaných klinických štúdií v tomto kontexte sekundárnej prevencie (okrem štúdie ACCESS) [30] nebolo urobených.

Štúdia MOSES zahrnila do svojho sledovania takých pacientov, akých lieči internista, všeobecný lekár a nemocničný praktik a prebehla v Nemecku a Rakúsku. Zahrnila do sledovania 1405 pacientov s anamnézou mozgovocievnej príhody alebo tranzitórnej ischemickej príhody. Pacienti boli randomizovaní do dvoch ramien liečby: eprosartan 600 mg denne a nitrendipín 10 mg denne. Antihypertenzívna liečba bola rovnako efektívna v oboch sledovaných ramenách a bola potvrdená i ambulantnými monitorovaniami krvného tlaku. Liečba bola účinná po troch mesiacoch liečby, kedy viac ako tri štvrtiny pacientov na monoterapii dosiahli požadované cieľové hodnoty podľa platných odporúčaní. K týmto cieľom dosiahla liečba monoterapiou v 34,4 a 33,1 % pacientov. Kombinovanú liečbu potrebovalo 65,6 a 66,9 % pacientov v uvedených liečebných ramenách [31,32]. To, že u tak vysokého počtu pacientov došlo liečbou ku normalizácii tlaku (verifikovanú holterovskou technikou) bolo prekvapením. Pretože napríklad už vo vyššie uvedených štúdiách LIFE to bolo iba 49 a 46 % a vo VALUE iba 58 a 64 %. Napriek porovnateľnému zníženiu krvného tlaku v oboch ramenách eprosartan vyšiel lepšie oproti nitrendipínu (21% pokles

relatívneho rizika celkovej mortality, kardiovaskulárnych a cerebrálnych príhod a 25% pokles relatívneho rizika opakovanej mozgovocievnej príhody). Tieto výsledky sú štatisticky významné a sú veľmi zaujímavé. Poukazujú na ďalšie možné pleiotropne vlastnosti pri liečbe eprosartanom [33].

Zvlášť významné sa ukázali byť výsledky u podskupiny pacientov s diabetes mellitus, kde liečba eprosartanom viedla ku lepšej kontrole krvného tlaku, než tomu bolo pri liečbe antagonistom kalcia nitrendipínom [34].

## Literatúra

- Weber M. Angiotensin II receptor blockers and cardiovascular outcomes: the evidence now and in the future. *JRAAS* 2001; 2(Suppl 2): 12-16.
- Dukát A. Renín-angiotenzínový systém – súčasnosť a budúcnosť. *JAMA-CS, výber* 2000; 8(Suppl 3): 1-2.
- Stroth U, Unger T. The renin-angiotensin system and its receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(Suppl 1): 21-28.
- Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *The Lancet* 2000; 355: 637-645.
- Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. The ONTARGET Investigators. *NEJM* 2008; 358: 1547-1559.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
- Rodby RA, Rohde RD, Clarke WR et al. The Irbesartan type II Diabetic Nephropathy Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 487-497.
- Dahlof B, Devereux R, de Faire U et al. The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension study. *Am J Hypertens* 1997; 10: 705-713.
- Mann J, Julius S. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. *Blood Pressure* 1998; 7: 176-183.
- Hansson L, Lithell H, Skoog I et al. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Blood Pressure* 1999; 8: 177-183.
- Hanon O, Berrou JP, Negre-Pages L et al. Effects of hypertension therapy based on eprosartan on systolic arterial blood pressure and cognitive function: primary results of the Observational Study on Cognitive function And Systolic Blood Pressure Reduction open-label study. *J Hypertension* 2008; 26: 1642-1650.
- Arosio E, De Marchi S, Prior M et al. Haemodynamic effects of eprosartan and valsartan in hypertensive patients during isometric and mental stress. *J Hypertension* 2005; 23: 1923-1927.
- Benetos AS, Rudnichi A, Safar M et al. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998; 32: 560-564.
- Franklin S, Khan SA, Wong ND et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-360.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
- Hedner T, Himmelmann A. For the Eprosartan Multinational Study Group. The efficacy and tolerance of one and two daily doses of eprosartan in essential hypertension. *J Hypertension* 1999; 17: 129-136.
- De la Sierra A, Munoz A, Arcos E et al. Effect of eprosartan on Pulse Pressure and Blood Pressure Components in Patients with Isolated Systolic Hypertension. *Blood Pressure* 2004; 13(Suppl 2): 5-10.
- De la Sierra A, Munoz A, Arcos E et al. Effect of treatment with eprosartan on pulse pressure. Response predicting factors. *Hypertension* 2003; 20: 223-229.
- Dhakam Z, McEnery CM, Cockcroft JR et al. Atenolol and Eprosartan: Differential Effects on Central Blood Pressure and Aortic Pulse Wave Velocity. *Amer J Hypertension* 2006; 19: 214-219.
- De la Sierra A. Effects of Eprosartan on Pulse Pressure. *J Clin Basic Cardiol* 2005; 8: 9-12.
- Levine B. Eprosartan Provides Safe and Effective Long-term Maintenance of Blood Pressure Control in Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension. *Current Med Res and Opin* 2001; 17: 8-17.
- Ram CVS. Does the Clinical and Therapeutic Profile of Eprosartan Contribute to End Organ Protection? *J Clin Basic Cardiol* 2006; 9(Suppl 1): 6-8.
- De la Sierra A. Effects of eprosartan on target organ protection. *Vasc Health and Risk Management* 2006; 1: 1-7.
- Brooks DP, Ohlstein EH, Ruffolo RR et al. Pharmacology of eprosartan, an angiotensin II receptor antagonist: exploring hypotheses from clinical data. *Am Heart J* 1999; 138: 246-251.
- Blankestijn PJ. Effects of Eprosartan in Chronic Kidney Disease. *J Clin Basic Cardiol* 2006; 9(Suppl 1): 13-15.
- Schrader J, Luders S, Kulchewski A et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention. Principle Results of a Prospective Randomized Controlled Study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218-1226.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS study. *Stroke* 2003; 34: 1699-1703.
- Luders S. Principal Results of a Prospective Randomised Controlled Study: Morbidity and Mortality after Stroke-Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention (MOSES). *JRAAS* 2005; 6(Suppl 1): 1-3.
- Strauss SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention. *JAMA* 2002; 288: 1388-1395.
- Labios M, Martinez M, Gabriel F et al. Effect of eprosartan on cytoplasmic free calcium mobilization, platelet activation, and microparticle formation in hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 757-763.
- Schrader J, Hammersen F, Luders S et al. Morbidity and Mortality After Stroke in Patients with Diabetes – Subgroup Analysis from the MOSES Study. *J Clin Basic Cardiol* 2006; 9(Suppl 1): 2-5.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC

doc. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D.

MUDr. Martin Čaprnda, Ph.D.

doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.

MUDr. Peter Minárik

MUDr. Michal Makovník

MUDr. Marek Kučera

MUDr. Ivan Očadlík

MUDr. Martina Rakovská

MUDr. Peter Letavay

II. interná klinika LF UK a FN  
a Farmakologický ústav LF UK  
Bratislava