

Eprosartan v spektre liečby pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom

Aký je odkaz štúdie OSCAR pre klinickú prax?

A. Dukát, M. Wawruch, P. Sabaka, M. Kaško

Súhrn

Blokátory AT-1 receptora pre angiotenzín II predstavujú v súčasnosti široko používanú skupinu liečiv schválenú na klinické použitie pre liečbu hypertenzie, srdcového zlyhávania, diabetickej nefropatie a v súčasnosti k nim pribudla aj indikácia pre zníženie kardiovaskulárneho rizika. Angiotenzín II je jednou z najdôležitejších peptidových látok renín-angiotenzín-aldosteronového systému, ktorý hrá kľúčovú úlohu v homeostáze vody, sodíka a krvného tlaku, a podstatnú úlohu v patogenéze kardiovaskulárnych ochorení. Ukončené klinické štúdie, v tzv. medicíne dôkazov presvedčivo ukázali, že blokátory AT-1 receptorov sú rovnako účinné liečivá a sú alternatívou liečby ACE-inhibítormi v sledovaných skupinách vysokorizikových pacientov s kardiovaskulárnym ochorením. U pacientov s vysokým pripočítateľným rizikom pri hypertenzii významne znižujú riziko výskytu mozgovocievnej príhody, kardiovaskulárnych 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 je porovnateľný s placebom), metabolická neutrálnosť liečby, bez prítomných významných liekových interakcií, možnosť bezpečnej liečby komorbidít. Orgánová ochrana srdca, obličiek, mozgu a ciev bola preukázaná už vo viacerých klinických štúdiách. Taktiež sa nepreukázal vyšší výskyt malignít pri liečbe týmito skupinami kardiovaskulárnych liečiv. Otvorenou otázkou ostáva vplyv liečby na kognitívne funkcie u pacientov s rezistentnou hypertenziou. Na túto otázku priniesla odpoveď realizovaná štúdia OSCAR.

Kľúčové slová

rezistentná hypertenzia – liečba – eprosartan

Summary

Eprosartan in the treatment of high cardiovascular risk patients; what did the OSCAR study bring to clinical practice? AT-1 receptor blockers for angiotensin II have become a widely used group of drugs approved for the treatment of hypertension, heart failure, diabetic nephropathy as well as, more recently, lowering cardiovascular risk. Angiotensin II is one of the most important peptide substances of the renin-angiotensin-aldosterone system that plays the key role in the homeostasis of water, sodium and blood pressure as well as an important role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Clinical studies conducted in compliance with the concept of evidence-based medicine clearly showed that AT-1 receptor blockers are equally effective as ACE inhibitors and thus can be used as an alternative to ACE inhibitors in high cardiovascular risk patients. AT-1 receptor blockers significantly lowered the risk of stroke, cardiovascular events and cardiovascular mortality in hypertension patients with high attributable risk. Advantages of this therapy include specific AT-1 receptor blockade, high T/P ratio (above 0.6); availability of once daily dosing, excellent tolerability (side-effect profile comparable to placebo), neutral metabolic profile, lack of significant drug interactions, possibility to safely manage co-morbidities. A number of clinical studies have confirmed a protective effect of AT-1 receptor blockers on the heart, kidneys, brain and vascular system. Furthermore, an association of this drug group with higher incidence of malignancies has not been confirmed. The effect of this treatment on cognitive functions of patients with resistant hypertension is still to be established. This issue was the focus of the OSCAR study.

Keywords

resistant hypertension – therapy – eprosartan

Efektívna liečba vysokého krvného tlaku predstavuje základ v znižovaní globálneho kardiovaskulárneho rizika. Medicína dôkazov celkom jasne ukázala, že znížením vysokého krvného tlaku je možné významne znížiť kardiovaskulárnu i renálnu morbiditu a morta-

litu [1,2]. Akokoľvek však vo väčšine krajín (a na Slovensku obzvlášť), kontrola hypertenzie nie je zďaleka uspokojivá. Hypertenzia je veľmi často sprevádzaná ďalšími rizikami, ako fajčenie, dyslipidémia, diabezita, ktoré ďalej vysoko významne zvyšujú globálne kardio-

vaskulárne riziko pacientov. U pacientov s hypertenziou aj pri dobrej kontrole krvného tlaku, pacienti naďalej ostávajú vo vyššom riziku, než osoby v ostatnej bežnej populácii [3,4]. Pochopiteľne toto má svoj odraz na veľmi vysokej kardiovaskulárnej mor-

talite v našej krajine (tretie miesto v európskom rebríčku vo vekovej skupine do 65 rokov, ako u mužov, tak i u žien) [5].

Hypertenzia je progresívny kardiovaskulárny syndróm, ktorý je vo vzťahu k rozličným a vzájomne súvisiacim etiológiám. Je najčastejším kardiovaskulárnym ochorením, ktoré postihuje 20 – 50 % dospelých populácie v rôznych krajinách vo svete. Na Slovensku postihuje okolo 40 % dospelých populácie. Prevalencia hypertenzie narastá s vekom a liečba pacientov staršieho veku s komorbiditami predstavuje vážny problém. Hypertenzia predstavuje jeden z najzávažnejších rizikových faktorov pre kardiovaskulárne ochorenia a pre smrť. Progresia ochorenia je spojená s funkčnými a štrukturálnymi zmenami na srdci a v cievach, ktorých výsledkom je poškodenie srdca, obličiek, mozgu, vaskulatúry aj iných orgánov, ktoré vedie k predčasnej morbidite a k smrti. Kontrola hypertenzie je nedostatočná a uspokojuvajúca je iba u malej časti populácie.

V medicíne dôkazov je jasný vzťah medzi výškou krvného tlaku a rizikom náhlejšej mozgovocievnej príhody, koronárnej choroby srdca, srdcového zlyhania, periférneho cievného postihnutia, renálneho zlyhania i zhoršenia kognitívnych funkcií ako u mužov, tak aj u žien. Antihypertenzívne liečivá sa líšia v ich účinnosti na zníženie hodnôt krvného tlaku a tiež v ďalších účinkoch nezávislých na krvnom tlaku. V odporúčaníach JNC 7 bola postulovaná spočiatku kontroverzná skupina tzv. prehypertenzie. Táto kategória je v poslednom období veľmi diskutovaná (podobne ako prediabetes, stavy, ktoré nezriedka bežia paralelne spolu) [6]. Ukončená štúdia TROPHY však presvedčivo ukázala, že u väčšiny z týchto pacientov sa vyvinie hypertenzia počas štyroch rokov [7]. Teda títo pacienti si vyžadujú nielen pozornosť, ale už i intervenčný prístup [8]. Štúdia SPRINT (organizovaná NHLBI) následne určí jej ďalší strategický prístup, hlavne u pacientov s vysokým rizikom prehypertenzie.

Výber antihypertenzívnej liečby sa riadi podľa indikácií a komorbidít daného individuálneho pacienta. Primárnym cieľom antihypertenzívnej liečby je zníženie kardiovaskulárneho rizika akýmkoľvek znížením krvného tlaku u hypertenzného pacienta. Avšak antihypertenzívne liečivá sa líšia v ich účinnosti znížiť krvný tlak i vo vlastnostiach nezávislých na znížení krvného tlaku. V súčasnosti je jasné, že veľká väčšina pacientov si bude vyžadovať kombinovanú antihypertenzívnu liečbu. Optimálne liečivom zasahujúcim do renín-angiotenzín-aldosteronového systému (ACE-inhibítor, alebo blokátor AT1 receptora pre angiotenzín II) a antagonistom kalcia či diuretikom. Vo výbere týchto skupín liečiv je v súčasnosti zhoda v platných odporúčaníach. Bez dobrej dlhodobej compliance nie je možné dosiahnuť efektívne dlhodobé zníženie kardiovaskulárneho rizika. Fixné kombinácie umožňujú jej významne výhodnejšiu dlhodobú liečbu. Kombinovaná liečba pacienta s hypertenziou v súčasnosti zahŕňa aj hypolipidemickú liečbu (statín) a antitrombotickú liečbu (KAS).

V súčasnosti sa už jednoznačne preukázalo, že liečba sartanmi nevedie ku zvýšenému výskytu malignít [9,10].

Iba 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 cievnnej stene pri starnutí a jej zníženou schopnosťou rozťažiteľnosti. Títo pacienti s hypertenziou však budú profitovať z akéhokoľvek zníženia krvného tlaku a výhodné bude použiť také antihypertenzívum, ktoré má dlhý počas účinku, bude chrániť pacienta aj v skorých raňajších hodinách (zniži riziko výskytu náhlejšej mozgovocievnej príhody u liečeného pacienta s hypertenziou). Vo veľkej sledovanej kohorte pacientov (25 745 vo veku nad 50 ro-

kov s artérovou hypertenziou) sa sledovali kognitívne funkcie pomocou MMSE, ktorí boli liečení 600 mg eprosartanom v monoterapii alebo kombinovanej liečbe, denne sa sledovalo dosiahnutie cieľových hodnôt krvného tlaku podľa platných odporúčaní [11,12]. 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 známe pre celú skupinu AT-1 blokátorov. Má to veľký význam z hľadiska potrieb dlhodobej perzistencie na liečbe u staršieho pacienta s hypertenziou, nakoľko táto veľká štúdia OSCAR bola sledovaná v 28 krajinách na všetkých kontinentoch vo svete. Spomenutá štúdia OSCAR (Observational Study on Cognitive function And SBP Reduction) pre svoju robustnosť umožnila aj sledovanie väčších podskupín pacientov, hlavne s rezistentnou hypertenziou (pacienti na začiatku sledovania liečeni najmenej tromi rôznymi druhmi antihypertenzív [13]). Podskupinu pacientov s rezistentnou hypertenziou tvorilo 2 948 pacientov s priemerným vekom 66 rokov, priemerným BMI 28,8 a 40 % z nich boli pacienti s diabetes mellitus a inými rizikovými faktormi. Po 6-mesačnej liečbe eprosartanom 600 mg došlo k významne lepšej kontrole hodnôt krvného tlaku u 2 576 pacientov (87,4 %). U responderov bola dobrá kontrola krvného tlaku sprevádzaná aj štatisticky významným zlepšením kognitívnych funkcií hodnotených MMSE ($p < 0,001$). Máme teda dôkaz o zlepšení v kontrole hypertenzie spolu so znížením hodnôt pulzného tlaku [14].

Zaujímavé výsledky prinieslo sledovanie porovnania liečby dvoma AT-1 blokátormi (eprosartanom a valsartanom) z hľadiska hemodynamických zmien (cirkulácia na predlaktí hodnotená farebnou dopplerovskou ultrazvukovou metódou) u hypertonikov počas izometrického a mentálneho stresu. Bolo sledovaných 36 pacientov randomizovaných na liečbu v dvoch rame-

nách: 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 k väčšiemu poklesu rezistencie počas testu s handgripom, než valsartan. Obidve látky znížili pokles mikrocirkulácie pri sledovaní konduktancie (vedení) krvného toku, pričom eprosartan kontroloval tento pokles počas handgripu lepšie, než valsartan [15].

Pri sledovaní orgánovej ochrany u starších hypertenzných pacientov je potrebné zamerať sa na dva ukazovatele, ktoré sa ukázali byť významné z hľadiska prognózy: systolický krvný tlak a pulzný tlak. So spomínaným starnutím 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) [16]. ISH sa ukázala byť závažným nezávislým rizikovým faktorom z hľadiska morbidity a mortality pre starších pacientov [17–19]. V medicíne dôkazov máme výsledky štúdií ETAPA I a II, kde študijným liečivom bol práve eprosartan [20,21]. Tento sartan 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 [22]. 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 potrebným. Eprosartan má túto vlastnosť vo svojom antihypertenzívnom účinku už dokázanú [23,24]. Veterans Administrative Centrum v Los Angeles uskutočnilo v 55 centrách v USA a troch centrách v Kanade sledovanie u 706 pacientov s miernou a stredne ťažkou hypertenziou na určenie účinnosti liečby mono-

terapiou 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 [25].

Mechanizmami účinku, akými sa eprosartan (tento novší sartan) podieľa na ochrane cieľových orgánov u pacientov s hypertenziou, sú komplexné. V patogenéze týchto stavov hrá dôležitú úlohu dysregulácia systémov renín-angiotenzín-aldosteron (jeho kľúčový činiteľ angiotenzín II) a sympatikový nervový systém. Sú vzájomne prepojené a navzájom sa ovplyvňujú [26]. Ich duálnym ovplyvnením je možné dosiahnuť synergický účinok, ako je tomu práve pri liečbe eprosartanom. Eprosartan sa po stránke chemickej štruktúry určitým spôsobom 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 – blokuje AT-1 receptor, ale blokuje aj presynaptické uvoľňovanie noradrenalínu, 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, ktorí ho majú veľmi vysoké [27]. V skutočnosti ako nadprodukcia angiotenzínu II, tak aj aktivácia sympatikového nervového systému, zvyšujú tendenciu ku vazokonstrikcii, 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 sympatiky je preto zvlášť výhodný [28,29].

Nemenej dôležitá je orgánová ochrana mozgu a prevencia náhlej

mozgocievnej 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) [30]. Jedným z najväčších benefitov liečby hypertenzie je významné zníženie rizika primárnej náhlej mozgocievnej príhody, ktorá dosahuje až 35 – 40 % [31].

Okrem štúdie SCOPE, ktorú sme na tomto mieste už dávnejšie rozobrali [32], prebehla ešte jedna významná štúdia PROGRESS, ktorá spadala do tzv. sekundárnej prevencie mozgocievnej príhody s ACE-inhibítorom (perindopril) a diuretikom (indapamid). Liečba viedla ku 28% zníženiu primárneho ukazovateľa oproti konvenčnej liečbe [33]. Viac randomizovaných klinických štúdií v oblasti sekundárnej prevencie (okrem štúdie ACCESS) [34] prekvapivo nebolo ani urobených.

Štúdia MOSES zahrnuje do svojho sledovania takú skupinu pacientov, akých liečia vo svojej bežnej klinickej praxi internista, všeobecný lekár či rutinná nemocničná prax. Bola realizovaná v dvoch krajinách Európy, v Nemecku a v Rakúsku. Do svojho sledovania zahrnuje celkovo 1 405 pacientov s anamnézou mozgocievnej príhody, alebo tranzitórnej ischemickej ataky. 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 dokonca potvrdená aj ambulantnými monitorovaniami krvného tlaku. Liečba bola účinná po troch mesiacoch liečby, kedy viac ako tri štvrtiny pacientov na monoterapii dosiahli požadované cieľové hodnoty podľa súčasných platných odporúčaní. Neprekvapuje, že k týmto cieľom dosiahla liečba monoterapiou iba v 34,4 a 33,1 % pacientov. Kombinovanú liečbu potrebovalo 65,6 a 66,9 % pacientov v uvedených liečebných ramenách [35,36]. To, že u tak vysokého počtu pacientov

došlo liečbou k normalizácii tlaku (pritom exaktne verifikovanú holterovskou technikou), bolo prekvapením. Pretože napríklad v štúdií LIFE to bolo iba 49 a 46 % a v štúdií VALUE iba 58 a 64 % [37,38]. Napriek porovnateľnému zníženiu krvného tlaku v oboch ramenách liečba eprosartanom bola lepšia oproti nitrendipínu (21% pokles relatívneho rizika celkovej mortality, kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod a 25% pokles relatívneho rizika opakovanej mozgovocievnej príhody). Tieto výsledky sú štatisticky významné a sú veľmi zaujímavé. Môžu poukazovať na ďalšie možné pleiotrópne vlastnosti pri liečbe eprosartanom, navyše od svojho antihypertenzívneho účinku [35]. Zvlášť významné sa ukázali byť výsledky liečby v podskupine pacientov s diabetes mellitus, kde liečba eprosartanom viedla k lepšej kontrole krvného tlaku, než tomu bolo pri liečbe antagonistom kalcia nitrendipínom [36].

Selektívne blokátory AT-1 receptorov pre angiotenzín II predstavujú výhodnú skupinu antihypertenzív s dokázaným efektívnym antihypertenzívnym účinkom, orgánovou ochranou (nielen srdca, obličky, cievy, ale aj mozgu) a schopnosťou významne ovplyvniť aj tzv. tvrdé – mortalitné ukazovatele. Napokon, ako je tomu vo všetkých známych skupinách antihypertenzív, aj medzi skupinou tzv. sartanov sú aj niektoré odlišné účinky, okrem známych účinkov ako triedy samotnej [39,40].

Literatúra

- Volpe M, Tocci G, Pagannone E. Angiotensin II-receptor antagonist in the treatment of hypertension. *Curr Rep* 2005; 7(4): 287-293.
- Weber M. Angiotensin II receptor blockers and cardiovascular outcomes: the evidence now and in the future. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001; 2 (Suppl 2): 12-16.
- Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355(9204): 637-645.
- Dukát A, Vacula I, Čapmá M et al. Klinický prínos liečby modulujúcej systém renín-angiotenzín-aldosterón u pacienta s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. *Súč Klin Pr* 2007; 1 (Suppl 1): 1-4.
- Rosenberg G. Rose Lecture in Epidemiology, ESC Congress, Stockholm 2010.
- Glasser SP, Judd S, Basile J et al. Prehypertension, Racial Prevalence and Its Association With Risk Factors: Analysis of the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Hypertens* 2011; 24(2): 194-199.
- Cushman WC. JNC-7 Guidelines: Are They Still Relevant? *Curr Hypertens Rep* 2007; 9(5): 380-386.
- Julius S. Should the Results of PROPHY Affect the JNC 7 Definition of Prehypertension? *Curr Hypertens Rep* 2007; 9(3): 202-205.
- Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2010; DOI:10.1016/S1470-2045(10)70106-6.
- Chin HJ, Oh SW, Goo HS et al. Effect of RAAS Inhibition on the Incidence of Cancer and Cancer Mortality in Patients with Glomerulonephritis. *J Korean Med Sci* 2011; 26(1): 59-66.
- 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(19): 2560-2572.
- 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(8): 1642-1650.
- Petrella RJ, Shlyakhto E, O'Conrady A et al. Blood pressure responses to eprosartan-based therapy and trends in cognitive function in patients with initially resistant hypertension: subanalysis of the OSCAR study. *J Hypertens* 2008; 26: 1642-1650.
- Plosker GL. Eprosartan. A Review of its Use in Hypertension. *Drugs* 2009; 69(17): 2477-2499.
- 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(10): 1923-1927.
- Benetos AS, Rudnichi A, Safar M et al. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998; 32(3): 560-564.
- Franklin SS, Khan SA, Wong ND et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100(4): 354-360.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265(24): 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(9080): 757-764.
- Hedner T, Himmelmann A. The efficacy and tolerance of one and two daily doses of eprosartan in essential hypertension. *J Hypertension* 1999; 17(1): 129-136.
- de la Sierra A, Muñoz 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, Muñoz A, Arcos E et al. Effect of treatment with eprosartan on pulse pressure. Response predicting factors. *Hypertension* 2003; 20: 223-229.
- Dhakam Z, McEniery CM, Cockcroft JR et al. Atenolol and Eprosartan: Differential Effects on Central Blood Pressure and Aortic Pulse Wave Velocity. *Amer J Hypertension* 2006; 19(1): 214-219.
- de la Sierra A. Effects of Eprosartan on Pulse Pressure. *J Clin Basic Cardiol* 2005; 8(1): 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 Opin* 2001; 17(1): 8-17.
- Ram CV. 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 Risk Manag* 2006; 2(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(2): 246-251.
- Blankestijn PJ. Effects of Eprosartan in Chronic Kidney Disease. *J Clin Basic Cardiol* 2006; 9 (Suppl 1): 13-15.
- Schrader J, Lüders 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(6): 1218-1226.
- Lüders 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): S1-S3.
- Hansson L, Lithell H, Skoog I et al. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Blood Pressure* 1999; 8(3): 177-183.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358(9287): 1033-1041.
- Schrader J, Lüders S, Kulchewski A et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS study. *Stroke* 2003; 34(7): 1699-1703.
- Labiós M, Martínez M, Gabriel F et al. Effect of eprosartan on cytoplasmic free calcium mobiliza-

tion, platelet activation, and microparticle formation in hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17(9): 757-763.

- 36.** 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.
- 37.** Dahlöf B, Devereux R, de Faire U et al. The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension study. *Am J Hypertens* 1997; 10(7): 705-713.
- 38.** Mann J, Julius S. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. *Blood Pressure* 1998; 7(3): 176-183.
- 39.** Bielecka-Dabrova A, Aronow WS, Rysz J et al. The Rise and Fall of Hypertension: Lessons Learned from Eastern Europe. *Springerlink*: DOI: 10.1007/s12170-010-0152-2.
- 40.** Mancia G, Grassi G. The new European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Guidelines. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2: 5-12.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP¹
doc. MUDr. Martin Wawruch, PhD.²

MUDr. Peter Sabaka¹
MUDr. Martin Kaško¹

¹II. Interná klinika LF UK
a UN Bratislava

²Ústav farmakológie LF UK v Bratislave
andrej.dukat@sm.unb.sk