

SÚČASNÉ POSTAVENIE BLOKÁTOROV RECEPTOROV ANGIOTENZÍNU II (SARTANOV) PRI LIEČBE ARTÉRIOVEJ HYPERTENZIE A V KARDIOLÓGII

Marian Sninčák

Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie, Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ a VŠOÚG sv. Lukáša v Košiciach, n.o.

V patofyziológii aterosklerózy, artériovej hypertenzie a ich komplikácií hrá úlohu množstvo mechanizmov a renínový systém je jeden z najdôležitejších. Blokádou tohto systému možno zasiahnuť do významných kardiovaskulárnych a metabolických regulačných mechanizmov; efektívne redukovať tlak krvi, dosiahnuť regresiu ľavej komory srdca či zabrániť jej rozvoju, a podobne tiež zabrániť (oddialiť) vznik ďalších najčastejších komplikácií hypertenzie ako sú ateroskleróza, ischemická choroba srdca, cievne mozgové príhody, nefroskleróza a zlyhanie obličiek. Zlepšujú aj inzulínovú rezistenciu a znižujú riziko vzniku diabetu 2. typu. Okrem inhibítorov konverzázy angiotenzínu I, boli objavené sartany (inhibítory AT1-receptorov pre angiotenzín II, ARB). Od roku 1994, keď boli predstavené prvé ARB (losartan) sa postupne objavili ďalšie (valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, eprosartan, olmesartan). Dnes používame sartany ako antihypertenzíva prvej voľby, pretože veľké štúdie dokázali, že nielenže znižujú tlak krvi, ale významne redukujú aj kardiovaskulárnu chorobnosť a úmrtnosť podobne ako štandardné antihypertenzíva. V porovnaní s ostatnými antihypertenzívnymi farmakologickými látkami sú však najlepšie znášané a aj staršími pacientmi. Očakávame výsledky práve prebiehajúcich štúdií s novou generáciou sartanov u vysoko rizikových pacientov (s ICHS, po cievnej mozgovej príhode, s diabetom, ischemickou chorobou dolných končatín) ONTARGET, TRANSCEND a PROFESS.

Kľúčové slová: artériová hypertenzia; ateroskleróza; komplikácie; blokátory receptorov AT1; liečba a prevencia.

Kľúčové slová MeSH: hypertenzia – komplikácie, farmakoterapia, patofyziológia; ateroskleróza – komplikácie, farmakoterapia, patofyziológia; blokátory receptorov angiotenzínu II, typ 1.

POSITION OF ANGIOTENSIN 2-RECEPTOR BLOCKERS IN THE TREATMENTS OF ARTERIAL HYPERTENSION AND CURRENT MEDICINE

Several mechanisms play a vital role in patophysiology of atherosclerosis and arterial hypertension as well as in their complications and renin system is one of the most important. By blocking this system it is possible to affect significant cardiovascular and metabolic regulation mechanisms, reduce BP effectively, achieve left ventricle's regress or at least slow down its development and similarly to avoid development of other most frequent complications associated with hypertension such as atherosclerosis, ischaemic heart disease, stroke, nephrosclerosis and renal failure. Renin system blockade also improves insuline resistance and helps reduce risk of developing type 2 diabetes. Apart from ACE inhibitors sartans were developed (AT1 receptor inhibitors for angiotensin II, ARB). A large range of ARB blockers (valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, eprosartan, olmesartan) has been introduced since the initial one (losartan) in 1994.

Today we use sartans as first choice treatment as large scale studies have demonstrated not only their beneficial effects in reducing blood pressure but also decreasing cardiovascular morbidity and mortality similar to standard antihypertensive treatment. But in comparison to other antihypertensive agents they offer the best compliance even in older patients. We are currently expecting results of several ongoing studies with new generation of sartans on high-risk patients (with ischaemic heart disease, post-stroke individuals, those with diabetes as well as with ischaemic disease of legs) ONTARGET, TRANSCEND a PROFESS.

Key words: arterial hypertension; atherosclerosis; complications; angiotensin 2-receptor blockers.

Key words MeSH: hypertension – complications, drug therapy, physiopathology; atherosclerosis – complications, drug therapy, physiopathology; angiotensin II type 1 receptor blockers.

Via pract., 2007, roč. 4 (1): 6–10

Súvislosť medzi chorobami kardiovaskulárneho systému a vysokými hladinami angiotenzínu II v krvi je známa viac rokov; liečba inhibítormi konverzázy angiotenzínu I (AI) na angiotenzín II (ACEi) bola dôležitým pokrokom v liečbe artériovej hypertenzie, aterosklerózy a ich komplikácií, ale aj nefroprotektívnej pri proteinúrii a mikroalbuminúrii. ACEi nie sú však schopné blokovat' novotvorbu angiotenzínu II (AII) úplne, pretože nasleduje alternatívny vznik AII z AI aj inými enzýmami; tento proces sa podarilo dokázať v stene ciev a v srdci. Keďže konverzáza angiotenzínu (ACE) metabolizuje enzymaticky aj iné substancie, dochádza pri liečbe ACEi k zníženému odbúraniu bradykinínu s jeho kumuláciou.

All pôsobí prostredníctvom receptorov AT1 a AT2, pričom receptor AT1 je zodpovedný za jeho klasické a známe účinky (zvýšenie tlaku krvi, hypertrofiu a remodeláciu srdca a ciev). Receptor AT2 antagonizuje čiastočne účinky sprostredkované cez AT1 receptory (jeho stimulácia sa hodnotí prevažne priaznivo). Blokáda renínového systému sa v súčasnosti dosahuje na úrovni receptora AT1, a to relatívne novšou skupinou liekov, blokátorov receptorov angiotenzínu II (ARB, sartany). Tieto lieky blokujú výlučne tento receptor a na základe klinických skúseností a rozširujúcich výsledkov veľkých štúdií majú už pevné miesto v liečbe artériovej hypertenzie s priazni-

vým vplyvom na jej komplikácie – výskyt poškodenia cieľových orgánov. Najlepšie je preukázaný nefroprotektívny účinok sartanov, a to zvlášť u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (nefroprotektívna je pritom úplne nezávislá na znížení systémového artériového tlaku krvi). Sartany sú známe antihypertenznou účinnosťou, veľmi dobrou tolerabilitou a bezpečnosťou. Je ich možné, podobne ako ACEi, kombinovať so všetkými bežnými antihypertenzívmi (napr. tiazidovými diuretikami) so synergickým, aditívnym efektom. Objavujú sa štúdie, ktoré dokladajú, že sartany majú aj neuroprotektívne účinky. A najväčšie nádeje sa vkladajú do novej, tretej generácie sartanov, ktoré

majú aj významné kardiometabolické charakteristiky so selektívnym účinkom na PPAR- γ a zrejme sa stanú v blízkej budúcnosti nosnou súčasťou liečby chorých s metabolickým syndrómom v prevencii kardiovaskulárnych ochorení a diabetes mellitus.

Kardiologické komplikácie hypertenzie a sartany (ARB); kardioprotektívne účinky

Infarkt myokardu (IM) a ARB

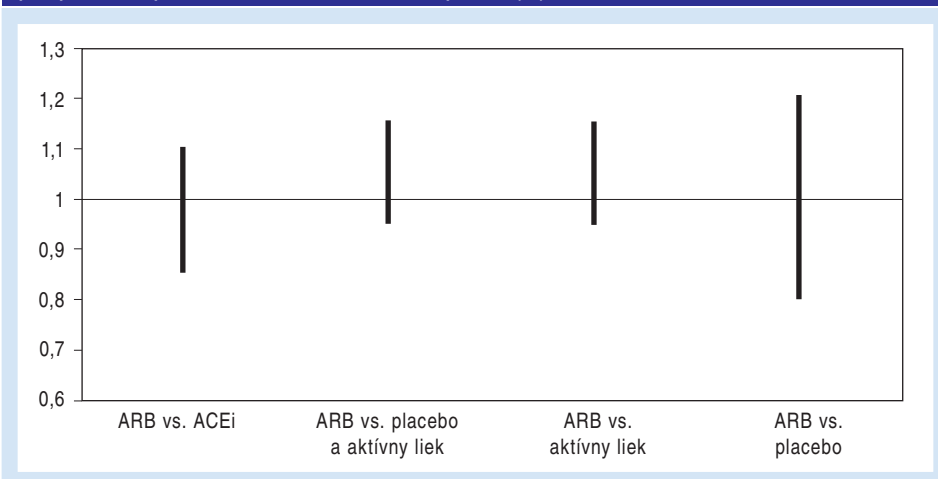
Hypertenzia je uznávaným rizikovým faktorom (RF) cievnej mozgovej príhody (CMP) a koronárnej choroby srdca (14) a ateroskleróza je všeobecne akceptovaná ako chronické cievne zápalové ochorenie, ktoré sa vyskytuje súčasne v súvislosti s hypertenziou i diabetes mellitus (DM). Známy je vzťah hsCRP a kardiovaskulárneho (KV) rizika, pričom cirkulujúce endoteliálne bunky (*endothelial progenitor cells, EPC*) sa ukázali ako zodpovedné za vaskulárnu obnovu a korelujúce s viacerými KV rizikovými faktormi. ARB dokázali u pacientov s esenciálnou hypertenziou (15, 16) zvýšiť úroveň EPC a znižovať sérovú koncentráciu zápalových markerov (hsCRP, hs TNF- α , IL-6, MCP-1). Tieto účinky môžu mať benefičný KV vplyv, na klinickú determináciu sú však ešte potrebné veľké štúdie.

Veľké intervenčné štúdie potvrdili významnú redukciu incidencie CMP a KV morbiditu v liečbe pacientov s hypertenziou. Existujú dôkazy, že vzostup koncentrácie angiotenzínu II (AII) je nezávislým RF kardiologických ochorení (17). Okrem toho dlhodobá blokáda AT1-receptorov môže viesť k hyperstimulácii AT2-receptorov a tak spustiť apoptózu a inhibíciu angiogenézy (18), čo vedie k depresii rastu kolaterálnych ciev v mieste ischemie. Inhibícia fibrózy môže viesť k stenčeniu čiapočky aterómu, ktorá sa môže stať vulnerabilnejšou k ruptúre, pretože sa znižuje obsah kolagénu.

Tri štúdie porovnávali ARB s ďalšími antihypertenznými látkami za účelom posúdenia, či ARB majú benefit pri redukcii KV príhod pri hypertenzii. Štúdia LIFE mala za cieľ porovnať ARB losartan a beta-blokátor (BB) atenolol pri redukcii KV morbiditu a úmrtí u pacientov s esenciálnou hypertenziou (EH) a známami hypertrofiie ľavej komory srdca (HLK). Redukcia primárneho združeného ukazovateľa (KV morbidita, mortalita) významne favorizovala losartan, tiež došlo k redukcii výskytu cievnych mozgových príhod (CMP) o 21 %; incidencia infarktu myokardu (IM) bola nezmenená (19). Štúdia SCOPE bola iniciovaná na zistenie účinkov candesartanu na veľké KV príhody, napr. KV úmrtie, nefatálny IM a nefatálne CMP u starších pacientov. Nebola zistená redukcia primárneho endpointu (20).

Štúdia VALUE bola zostavená na porovnanie účinku ARB valsartanu a amlodipínu na KV

Graf 1. Relatívne riziko infarktu myokardu a jeho konfidenčný interval (CI 95 %) pre ARB vs. ACEi, pre všetky štúdie spolu poolovane, pre ARB vs. aktívna látka a ARB vs. placebo (23).



morbidity a mortalitu u pacientov s EH a vysokým rizikom KV ochorenia (KVO). Primárnym endpointom bola doba do vzniku prvej KV udalosti. Medzi skupinami neboli zaznamenané žiadne významné rozdiely. V skupine amlodipínu mali pacienti nižšiu incidenciu IM, ale trend v odds ratio bol menej konzistentný po dvoch rokoch liečby (21). Významné rozdiely v redukcii TK favorizovali amlodipín, najmä počas prvých mesiacov liečby, ktoré môžu vysvetliť významný rozdiel ohľadom incidencie IM. Celkovo nie je k dispozícii žiadny dôkaz z randomizovaných štúdií podporujúci hypotézu, že ARB sú škodlivé, alebo že majú benefičný klinický efekt v porovnaní s ostatnými antihypertenznými látkami vo vzťahu k IM u pacientov s nekomplikovanou EH (22, 23).

Zlyhávanie srdca a ARB

Klinické štúdie potvrdili významný nárast komponentov renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) počas kongestívneho zlyhávania srdca. Vzostup aktivity je združený so zhoršením prognózy. Štúdia VALUE porovnávala účinky ARB valsartanu a blokátora vstupu kalcia do bunky (BKK) amlodipínu na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu u pacientov s EH s vysokým rizikom KVO (21). Jedným zo sekundárnych endpointov bolo fatálne alebo nefatálne zlyhávanie srdca. V štúdiu sa potvrdil perzistentný trend menej častej hospitalizácie pre novozistené zlyhávanie srdca v skupine pacientov aktívne liečených valsartanom počas posledných štyroch rokov sledovania (24). Celkový rozdiel nedosiahol parametre štatistickej významnosti, ale analýza potvrdila, že ak bol TK kontrolovaný, liečba valsartanom bola spojená s menej častým príjmom na hospitalizáciu pre zlyhávanie srdca ($p = 0,040$). V štúdiu LIFE (19) bol počet hospitalizovaných pre novozistené zlyhávanie srdca rovnaký ako v skupine pacientov aktívne liečených losartanom i atenololom.

Hypertrofia ľavej komory srdca a ARB

Prítomnosť HLK znamená patologické zvýšenie hmoty ľavej komory srdca (LVM) a je spojená s nárastom rizika následnej KV morbiditu a mortality zo všetkých príčin (25). HLK je charakterizovaná zvýšením množstva okolitého spojivového tkaniva s kardiálnou fibrózou, ktorá zahŕňa zvýšené depozitá kolagénu (26). Okrem mechanického stresu (afterloadu) rôzne činitele, napr. angiotenzín II (AII) zohrávajú úlohu vo vývoji HLK v spojitosti s hypertenziou. Angiotenzín II je základným efektorom RAAS; prostredníctvom interakcie s receptorom AT1 je potentným promótorom rastu kardiomyocytov a je zahrnutý v rozvoji HLK. AII cestou AT1 receptorov spôsobuje vzostup produkcie rastových faktorov, vazokonstrikčných látok, adhezívnych molekúl, integrínov a TNF- α a tiež indukuje akumuláciu extracelulárnej matrix a fibrózu (27, 28). Nedávno bolo zistené echoreflexnými technikami, že losartan, ale nie atenolol, môže spôsobovať regresiu kardiálnej fibrózy (29). Blokáda RAAS vedie k väčšej redukcii HLK ako inými látkami s odlišnými antihypertenznými účinkami, napr. beta-blokátormi (BB) a BKK; efekt ARB je približne podobný regresným účinkom inhibítorov ACE (ACEi) a zdá sa, že kombinácia ARB a ACEi je efektívnejšia ako monoterapia pri redukcii HLK (5). Účinky AII mediované cestou AT1 receptorov sú kritické pre rozvoj HLK. ARB sú nielen vysoko efektívne pri znižovaní TK, ale tiež redukujú HLK a prinášajú KV benefit za horizontom jeho znižovania.

Fibrilácia predsiení a ARB

Fibrilácia predsiení (FiP) je najčastejšie registrovanou stálou poruchou rytmu srdca a je spojená s koronárnou chorobou srdca, kongestívnym zlyhávaním srdca (SZ), chlopňovou chorobou srdca, embolickou CMP, hypertenziou a všeobecnou mortalitou (30). Pacienti s hypertenziou majú zvýšené riziko rozvoja fibrilácie predsiení a FiP zvyšuje kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu u chorých s hypertenziou.

V štúdií LIFE pacienti s HLK boli randomizovaní na režim liečby s atenololom alebo založeným na liečbe losartanom (19). Základnými prediktormi pre novozistenú FiP v populácii pacientov v štúdií LIFE boli vek, mužské pohlavie, systolický TK a HLK. Medzi liečebnými skupinami bola pozorovaná redukcia relatívneho rizika novozistenej FiP 33 %, nezávisle na ďalších RF ($p < 0,001$). Pacienti s novozistenou FiP mali zvýšené riziko KV príhod, fatálnej a nefatálnej CMP a vyšší výskyt hospitalizácie pre zlyhávanie srdca (31). Podobné nálezy, čo sa týka prevencie FiP, boli pozorované v štúdií VALUE. Nová sľubná štúdia ANTI-PAF (*the Angiotensin II antagonist In Paroxysmal Atrial Fibrillation trial*) overuje, či ARB olmesartan (40 mg/denne) redukuje incidenciu epizód FiP počas 12 mesiacov o viac než 25 % v porovnaní so štandardnou liečbou.

Antihypertenzná liečba redukuje riziko predsieňovej fibrilácie znížením TK *per se*. Avšak ARB môžu tiež brániť vzniku FiP znížením end-diastolického tlaku v ľavej komore srdca a následne tlaku v ľavej predsieni s poklesom predsieňového napätia a dilatácie. Je možné, že vysoký atriálny tlak môže spôsobiť elektrickú remodeláciu up-reguláciou atriálnych AT1-receptorov. V experimentálnych modeloch ARB zabránili FiP redukciami štruktúrálnej remodelácie predsieni a sú spojené s inhibíciou syntézy kolagénu typ I a regresiou myokardiálnej fibrózy. V posledných metaanalýzách pacientov so SZ a dysfunkciou LK je zjavné, že blokádu RAAS možno zabrániť FiP (32). V štúdií Val-HeFT valsartan dokonca preukázal lepší efekt ako ďalšie blokátory RAAS (33).

Na záver, napriek nízkemu počtu prospektívnych štúdií je *prevencia FiP výnimočnou výzvou preto, že incidencia tohto ochorenia je vysoká (30) a oddialenie progresie FiP môže potenciálne redukovat morbiditu, mortalitu a výdaje na zdravotnícku starostlivosť*.

Štúdie s ARB pri artériovej hypertenzii

Tabuľka 1 zhrňa hlavné štúdie s použitím ARB zacielené na KV príhody u pacientov s hypertenziou.

Záver

V oblasti regulácie systému RAAS, ako aj v oblasti pôsobenia inhibítorov AT1-receptorov pre angiotenzín II existuje ešte mnoho nezodpovedaných otázok. Diskrepancie niektorých výsledkov týkajúcich sa najmä redukcie KV cieľov môžu byť vysvetlené rozdielnosťou niektorých ARB, alebo ich nie vždy dostatočným dávkovaním v rôznych štúdiách, event. nedostatočnou dobou sledovania pacientov, alebo konečne ich skutočne menšími kardioprotektívnymi účinkami v porovnaní s ACE-inhibítormi a inými liekmi. Kardioprotektívna liečba

Tabuľka 1. Štúdie s ARB pri hypertenzii.

Štúdia	Aktívna liečba	Primárny end-point	End-point	Vybrané výsledky RR (95 %CI)	p
LIFE	losartan atenolol	Združený: KV úmrtie, IM a CMP	Primárny KV + IM CMP NODM	0,87 favorizuje losartan 0,89 bez rozdielu 1,07 bez rozdielu 0,75 bez rozdielu 0,75 favorizuje losartan	0,021 0,206 0,491 0,001 < 0,001
SCOPE	candesartan	Združený: KV úmrtie, IM a CMP	Primárny CMP KV+, IM NODM	10,9 % bez rozdielu 23,6 % hranič. signif. (favorizuje candesartan) bez rozdielu 0,75	0,19 0,056 NS 0,09
VALUE	valsartan amlodipín	Primárne KV príhody (úmrtie, hospitalizácia)	Primárny IM CMP NODM	1,04 1,19 1,15 trend favorizuje amlodipín 0,77 favorizuje valsartan	0,49 0,02 0,08 < 0,0001

NODM (novozistený diabetes mellitus)
KV+ (úmrtie z kardiovaskulárnych príčin)

Záver:

Tri uvedené štúdie (LIFE, SCOPE, VALUE) porovnali ARB s ďalšími antihypertenznými látkami, aby sa určilo či ARB sú prínosom pri redukcii KV príhod pri artériovej hypertenzii. ARB nie sú len vysoko efektívne pri znižovaní krvného tlaku, ale redukovávajú hypertrofiu ľavej komory srdca a vyznačujú sa kardiovaskulárnymi benefitmi za horizontom znižovania TK. ARB sú efektívnejšie než beta-blokátory (BB) pri regresii HLK a môžu byť efektívnejšie ako blokátory vstupu kalcia do bunky (BKK). ARB znižujú riziko fibrilácie predsieni pri znižovaní tlaku krvi *per se*. Môžu však tiež zabráňovať FiP znižovaním end-diastolického tlaku v ľavej komore srdca a následne tlaku v ľavej predsieni so znížením atriálneho strečingu a dilatácie. Oddialenie progresie FiP má potenciál redukovat morbiditu, mortalitu a výdaje na zdravotnícku starostlivosť (5).

preto musí byť komplexná a mala by okrem intenzívnej nefarmakologickej liečby zahŕňať farmakologickú antihypertenznú, hypolipidemickú a tiež antiagregačnú (ev. antikoagulačnú) liečbu každého individuálneho pacienta. Treba vyčkať na výsledky prebiehajúcich štúdií s novou generáciou ARB. Sartany sú totiž najlepšie tolerované liečivá, ktoré

zasahujú do najdôležitejších KV a metabolických mechanizmov-RAAS (5).

doc. MUDr. Marian Sninčák, PhD.

Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie
Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ a VŠOÚG
sv. Lukáša v Košiciach, n.o.
e-mail: msnincak@lf.upjs.sk

Literatúra

- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053.
- World Health Organization, International Society of Hypertension Writing group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983–1992.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A et al. Selected major risk factor and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347–1360.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223.
- Zanchetti A, Kjeldsen, SE. The Role of Angiotensin-Receptor Blockers in the Management of Hypertension. *One Way Publishing, Milano*. 2006. 59s.
- JNC 7 Express. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–2571.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 11–19.
- Plüchler K, Laeis P, Stumpe KO. Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist. *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl. 1): S41–S48.
- Stumpe KO, Ludwig M. Antihypertensive efficacy of olmesartan compared with other antihypertensive drugs. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (Suppl. 2): S24–S28.
- Conlin PR, Gerth WC, Fox J, et al. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin Therap* 2001; 23: 1999–2010.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
- Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; 20: 2099–2110.
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774.
- Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004; 110 (9): 1103–1107.
- Bahlan FH, de Groot K, Mueller O, et al. Stimulation of endothelial progenitor cells: a new putative therapeutic effect of angiotensin II receptor antagonists. *Hypertension* 2005; 45: 526–529.

17. Brunner HR. Experimental and clinical evidence that angiotensin II is an independent risk factor for cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 87 (8A): 3C–9C.
18. Levy BI. Can angiotensin II type 2 receptors have deleterious effects in cardiovascular disease? Implications for therapeutic blockade of the renin-angiotensin system. *Circulation* 2004; 109: 8–13.
19. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
20. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–886.
21. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimes based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
22. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, et al. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005; 26: 2381–2386.
23. Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin receptors blocker and myocardial infarction: deeds and misdeeds. *J Hypertens* 2005; 23: 2113–2118.
24. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. *Lancet* 2004; 363: 2049–2051.
25. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561–1566.
26. Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 264–272.
27. Gonzales A, Lopez B, Querejeta R, et al. Regulation of myocardial fibrillar collagen by angiotensin II. A role in hypertensive heart disease? *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 1585–1593.
28. Kaschina E, Unger T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signalling and function. *Blood Press* 2003; 12: 70–88.
29. Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, et al. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004; 110: 552–557.
30. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82 (8A): 2N–9N.
31. Wachtell K, Lehto, M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in hypertension (LIFE) study. *Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712–719.
32. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptors blocker: a metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832–1839.
33. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-Heft). *Am Heart J* 2005; 149: 548–557.

MEDICÍNA PRE PRAX

KONGRES LEKÁROV PRVÉHO KONTAKTU

3. ROČNÍK

Hotel City Bratislava, BRATISLAVA

7. – 8. september 2007

Viac informácií vám poskytneme v ďalších číslach mesačníka **Via Practica**.

Organizačný sekretariát:

Michaela Malová, Solen, s.r.o., Úprkova 23, 811 04 Bratislava, tel.: 02/ 5465 1385, fax: 02/ 5465 1384, e-mail: malova@solen.sk