

All antagonisté (candesartan a irbesartan) v léčbě kardiovaskulárních onemocnění

J. Špínar^{1,3}, J. Vítovec^{2,3}

¹ Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špínar, CSc., FESC

² I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

³ ICRC Brno, vedoucí programu doc. MUDr. Petr Němec, CSc., MBA

Souhrn: Antagonisté receptoru 1 pro angiotenzin II (AIIA) v léčbě hypertenze byly nejprve doporučovány především u diabetiků a nemocných s mikroalbuminurií. Dosud byly prezentovány a publikovány výsledky několika velkých klinických studií s AIIA, které prokázaly významný renoprotektivní efekt těchto léků ve srovnání s placebem (RENAAL a IRMA), ve srovnání s amlodipinem (MARVAL a IDNT) a v kombinaci ACEI a AIIA (CALM). V roce 2002 byly prezentovány výsledky 2 velkých srovnávacích studií u hypertenze: LIFE (Losartan Intervention For Endpoints) a SCOPE (the Study on COgnition and Prognosis in Elderly hypertensives). V roce 2003 byl publikován soubor studií CHARM u nemocných se srdečním selháním a od té doby se AIIA používají jako alternativa ACEI nebo v kombinaci s ACEI. V roce 2005 byly publikovány výsledky studie MOSES (Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention), v roce 2008 byla publikována studie ONTARGET v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční. Roku 2009 jsme publikovali studii CORD (Comparison of recommended doses) a v témže roce byla publikována studie ACTIVE I (AF Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) u nemocných s fibrilací síní. Candesartan byl použit ve studiích CALM, SCOPE, RESOLVED a CHARM, irbesartan ve studiích IRMA, IDNT a ACTIVE I.

Klíčová slova: All antagonisté – candesartan – irbesartan – hypertenze – srdeční selhání – fibrilace síní

All antagonists (candesartan and irbesartan) in the treatment of cardiovascular diseases

Summary: Treatment of hypertension with angiotensin II receptor antagonists (AIIA) was first limited to diabetics and patients with microalbuminuria. So far, results of several large clinical trials with AIIAs were published, confirming significant renoprotective effect of these agents compared to placebo (RENAAL and IRMA), amlodipin (MARVAL and IDNT) and a combination of ACEI and AIIA (CALM). In 2002, results of 2 large comparator studies in hypertension were published: LIFE – Losartan Intervention For Endpoints and SCOPE – the Study on COgnition and Prognosis in Elderly hypertensives. In 2003, a series of the CHARM studies involving patients with heart failure were published and, from then, AIIA have been used as an alternative to ACEI or in a combination with ACEI. MOSES study – Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention – results were published in 2005 and ONTARGET study, focusing on secondary prevention of ischemic heart disease, was published in 2008. The CORD study – Comparison of recommended doses – and the ACTIVE I study (AF Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) were published in 2009. Candesartan was used in the CALM, SCOPE, RESOLVED and CHARM studies, irbesartan in the IRMA, IDNT and ACTIVE I.

Key words: All antagonists – candesartan – irbesartan – hypertension – heart failure – atrial fibrillation

V roce 1999 WHO uznala blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II (AIIA) lékovou skupinou první volby v léčbě hypertenze společně s dalšími 4 lékovými skupinami (diuretika, beta-blokátory, kalciové blokátory a ACE inhibitory) [6]. Jasnou indikací pro AIIA však byl pouze suchý dráždivý kašel po ACE inhibitorech (ACEI) u pacientů, kde jsou ACEI plně indikovány (srdeční selhání, hypertrofie levé komory, stavy po infarktu myokardu a diabetická nefropatie). Tímto krokem byla rozehrána velká hra o místo v léčbě kardiovaskulárních onemocnění.

All antagonisté vytáhly první trumfy již koncem roku 2001 a začátkem roku 2002, kdy byly prezentovány a publikovány výsledky 4 velkých klinických studií s AIIA, které prokázaly významný renoprotektivní efekt těchto léků ve srovnání s placebem (RENAAL a IRMA) a ve srovnání s amlodipinem (MARVAL a IDNT) [2,7,10,12]. Studie CALM pak naznačila, že ještě větší renoprotektivní účinek by mohla mít kombinace ACEI a AIIA [10].

Studie **IRMA** (The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes) hodnotila účinnost

irbesartanu na progresi raného stadia renálního postižení u hypertoniků s diabetem 2. typu ve srovnání s placebem (n = 590, sledování 21 měsíců) [12]. Proteinurie se vyvinula významně méně po léčbě irbesartanem, a to především při vyšší dávce (150 mg vs 300 mg). Irbesartan u hypertoniků s diabetem 2. typu působil nefroprotektivně nezávisle na snížení krevního tlaku.

Studie **IDNT** (Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes) u nemocných s diabetes mellitus 2. typu porovnávala irbesartan,

amlodipin a placebo (n = 1 715, sledování 2,6 roku) [7]. Léčba irbesartanem vedla ke snížení rizika výskytu primárního cíle (renální funkce) ve srovnání s placebem o 20 % a ve srovnání s amlodipinem o 23 %. Léčba irbesartanem vedla ke snížení rizika selhání ledvin ve srovnání s placebem a léčbou amlodipinem o 23 %. Tyto výsledky nelze vysvětlit pouhým rozdílem v hodnotách krevního tlaku.

Několik menších studií se zabývalo srovnáním ACEI a AIIA u nemocných s diabetes mellitus 2. typu a mikroalbuminurií. V práci Muirheada et al byl srovnán valsartan s captopriem v multicentrické, dvojité slepé studii u normotenzních diabetiků (n = 122, sledování 52 týdnů) [11]. Valsartan i captopril snížily albuminurii více než placebo, rozdíl mezi léčenými skupinami nebyl statisticky signifikantní. Valsartan měl ale o 1/2 méně nežádoucích účinků než captopril.

Ve studii **CALM** (the Candesartan And Lisinopril Microalbuminuria study) byl srovnán candesartan, lisinopril a jejich kombinace na mikroalbuminurii u nemocných s diabetes mellitus 2. typu (n = 199, doba sledování 12 týdnů na monoterapii, dalších 12 týdnů srovnání monoterapie s kombinací) [10]. Candesartan byl srovnatelný na pokles krevního tlaku i na poměr albumin/kreatinin v moči s lisinopriem (byl naznačen pozitivní trend pro candesartan), kombinace pak byla statisticky významně účinnější než monoterapie.

Studie **RENAAL** a **IRMA** prokázaly, že AIIA mají nefroprotektivní efekt ve srovnání s placebem u pacientů s diabetes mellitus 2. typu bez ohledu na ovlivnění výšky krevního tlaku. Studie **MARVAL** a **IDNT** prokázaly tento účinek i ve srovnání s amlodipinem. Menší studie pak naznačily podobný trend i ve srovnání s ACEI. Studie **CALM** naznačila možnost kombinace ACEI a AIIA u nemocných s diabetickou mikroalbuminurií. AIIA tak mají jasnou indikaci diabetická nefropatie [1].

Tab. 1. Hlavní výsledky studie SCOPE.

	candesartan n (%)	placebo n (%)	P
hlavní kardiovaskulární příhody	238 (9,6)	266 (10,8)	NS
kardiovaskulární úmrtí	141 (5,7)	150 (6,1)	NS
IM bez úmrtí	54 (2,2)	47 (1,9)	NS
CMP bez úmrtí	68 (2,7)	93 (3,8)	0,04
všechny IM	70 (2,8)	63 (2,6)	NS
IM s úmrtím	18 (0,7)	18 (0,7)	NS
všechny CMP	89 (3,6)	115 (4,7)	0,04
CMP s úmrtím	24 (1,0)	26 (1,1)	NS
celková úmrtnost	255 (10,3)	264 (10,7)	NS

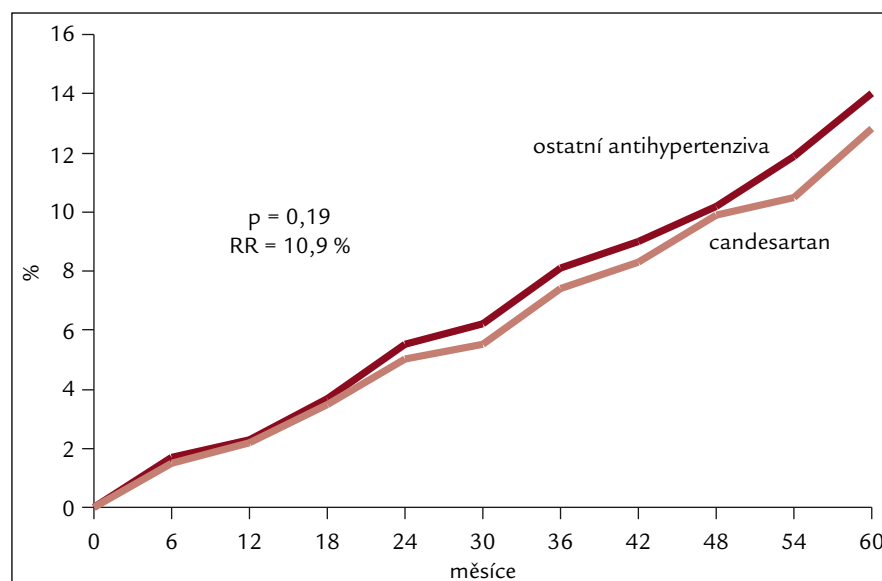
IM – infarkt myokardu, CMP – cévní mozková příhoda

Trumfové eso však bylo taženo až v roce 2002 na světovém kongresu o hypertenzi v Praze, kde byly prezentovány výsledky dosud největších srovnávacích studií u hypertenze – LIFE – Losartan Intervention For Endpoints (první výsledky byly prezentovány již v Atlantě v březnu roku 2002) a studie SCOPE – the Study on COgnition and Prognosis in Elderly hypertensives [3,5].

Ve studii SCOPE byl srovnáván candesartan s jinou antihypertenzní léčbou (vyjma ACEI a AIIA) u 4 937 hypertenzních starších 70 let [5]. Mezi hlavní zařazovací kritéria patřil věk 70–89 let, systolický krevní tlak (sTK) 160–179 mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak (dTK) 90–99 mm Hg. Pokud měli nemocní již zavedenou an-

tihypertenzní léčbu, museli být převedeni na hydrochlorothiazid 12,5 mg a splnit vstupní kritéria. Poté byli nemocní randomizováni k léčbě candesartan 8–16 mg nebo placebo, a pokud po 3 měsících byl sTK > 160 mm Hg a/nebo dTK > 90 mm Hg, mohla být přidána libovolná antihypertenzní medikace vyjma ACEI a AIIA, tak aby bylo dosaženo uspokojivé kontroly krevního tlaku. Nemocní byli sledováni 3–5 let.

Krevní tlak na konci studie ve skupině s candesartanem byl 145/80 mm Hg, což znamená pokles o 21,7/10,8 mm Hg. Krevní tlak na konci studie v placebové větvi byl 149/82 mm Hg, což představuje snížení o 18,5/9,2 mm Hg. Rozdíl v poklesu tlaku mezi oběma skupinami byl 3,2/1,6 mm Hg (p < 0,001).



Obr. 1. Výsledky studie SCOPE – kardiovaskulární úmrtí, cévní mozkové příhody a infarkty myokardu.

Primární cíl, pokles velkých kardiovaskulárních příhod (úmrtí, IM, CMP), byl o 10,9 %, což nedosáhlo statistické významnosti ($p = 0,19$). Statisticky významný byl pokles cévních mozkových příhod a na hranici statistické významnosti byl pokles nového diabetes mellitus (tab. 1, obr. 1).

Primární cíl byl dosažen u nemocných, kteří neměli během studie přidání další antihypertenzní medikace, kde pokles velkých kardiovaskulárních příhod (úmrtí, IM, CMP) v candesartanové větvi byl o 19 % ($p = 0,012$) (obr. 2).

Srovnání hlavních výsledků obou studií ukazuje na velkou homogenost a komplexnost těchto dat (tab. 2).

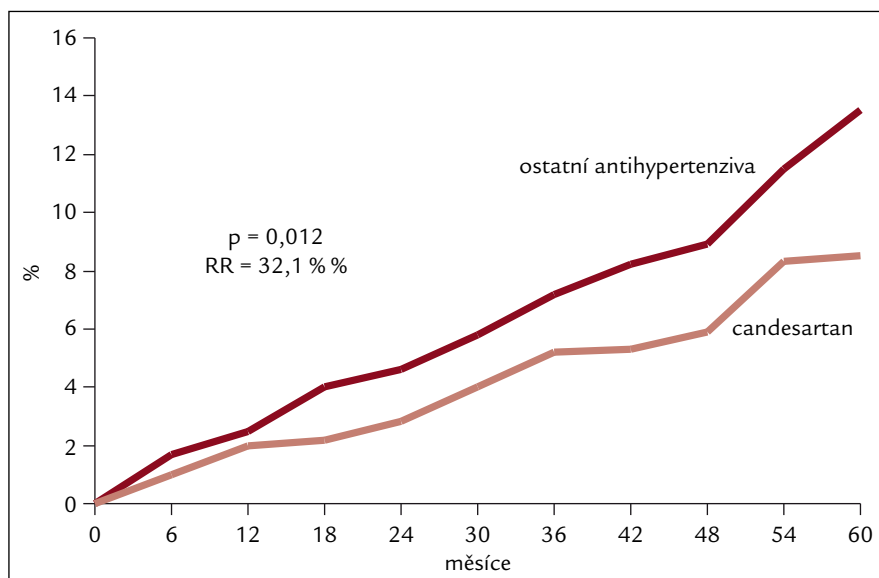
Rozdíly ve výskytu infarktu myokardu byly v obou studiích minimální, ve studii LIFE 10 infarktů a ve studii SCOPE pouhých 7 nefatálních příhod.

Věk je další významnou informací ze studie SCOPE. Ve studii SCOPE $> 1/5$ nemocných na začátku studie a $> 1/2$ nemocných na konci studie byla starší 80 let, přesto efekt léčby candesartanem u nemocných, u nichž nebyla jiná antihypertenzní medikace, byl vysoce pozitivní a ukazuje na prospěšnost a bezpečnost této léčby i u populace ve vysokém věku.

AIIA tak získaly jasné místo v léčbě hypertenze, především u nemocných s diabetes mellitus, hypertrofií levé komory, po cévní mozkové příhodě a/nebo u starších pacientů [18,21].

Již v roce 1999 byla publikována studie RESOLVD, na ni navazuje v roce 2003 soubor výsledků studií CHARM u nemocných se srdečním selháním.

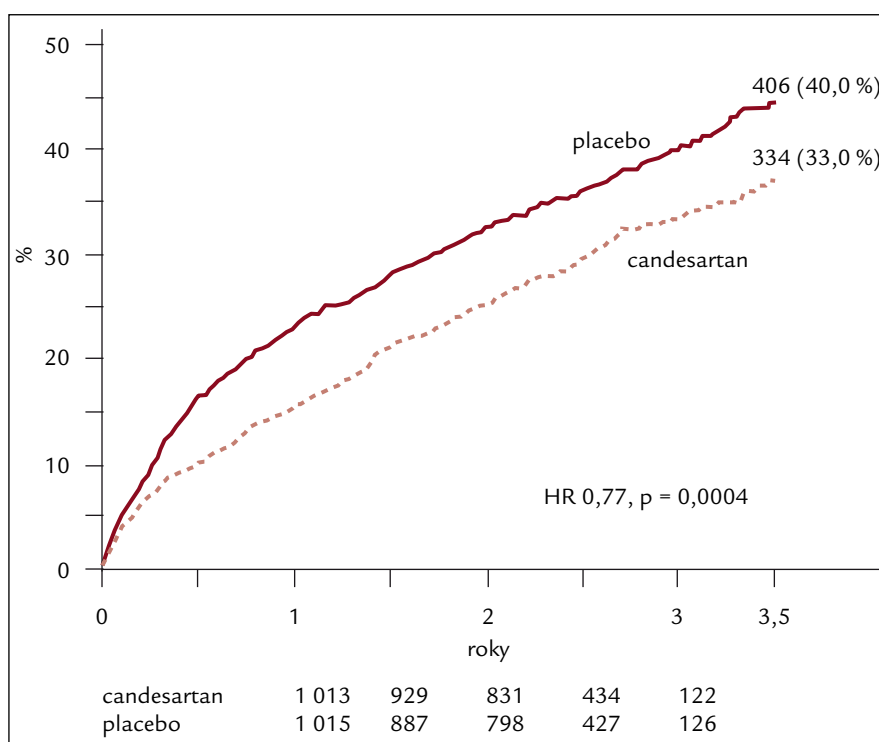
Studie **RESOLVD** (Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study). Kombinace obou léků zvýšila více ejekční frakci a snížila objemy levé komory ve srovnání s monoterapií. Bohužel v mortalitě a počtu hospitalizací byl trend opačný, nejméně událostí bylo pozorováno ve skupině enalaprilu ve srovnání s candesartanem či kombinace obou léků (candesartan 14,6 %, kombinace 15,1 % a enalapril 6,4 %) [8].



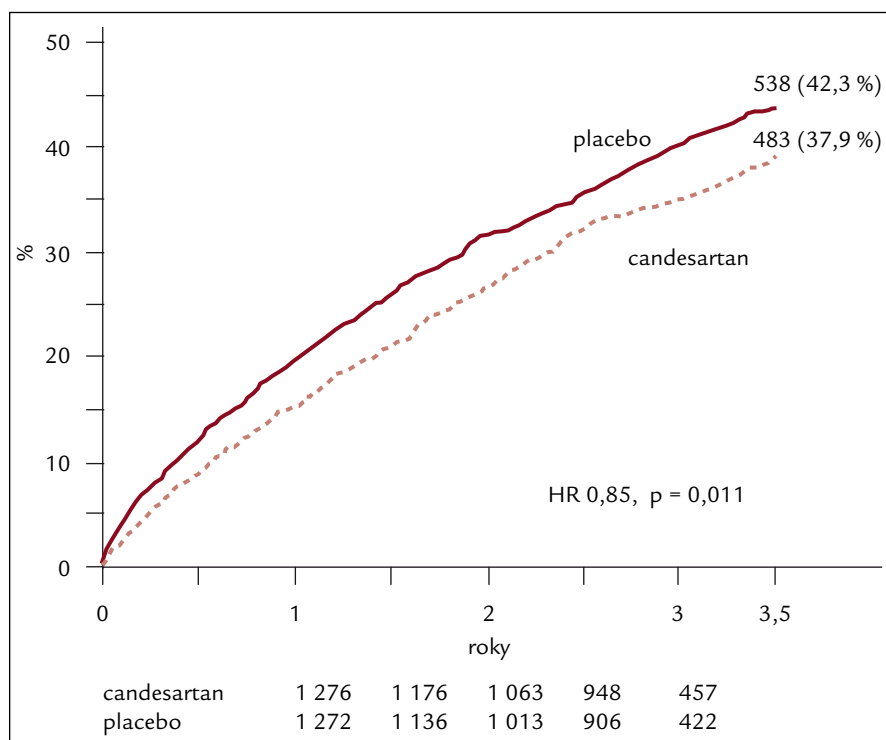
Obr. 2. Výsledky studie SCOPE – kardiovaskulární příhody.

Tab. 2. Srovnání výsledků studií SCOPE a LIFE.

	SCOPE (n = 4 937)	LIFE (n = 9 193)
velké kardiovaskulární příhody	-11 %	-13 %
CMP	-24 %	-26 %
IM	+10 %	+5 %
nový diabetes mellitus	-20 %	-25 %



Obr. 3. Výsledky studie CHARM ALTERNATIVE – kardiovaskulární mortalita, nebo hospitalizace pro srdeční selhání.

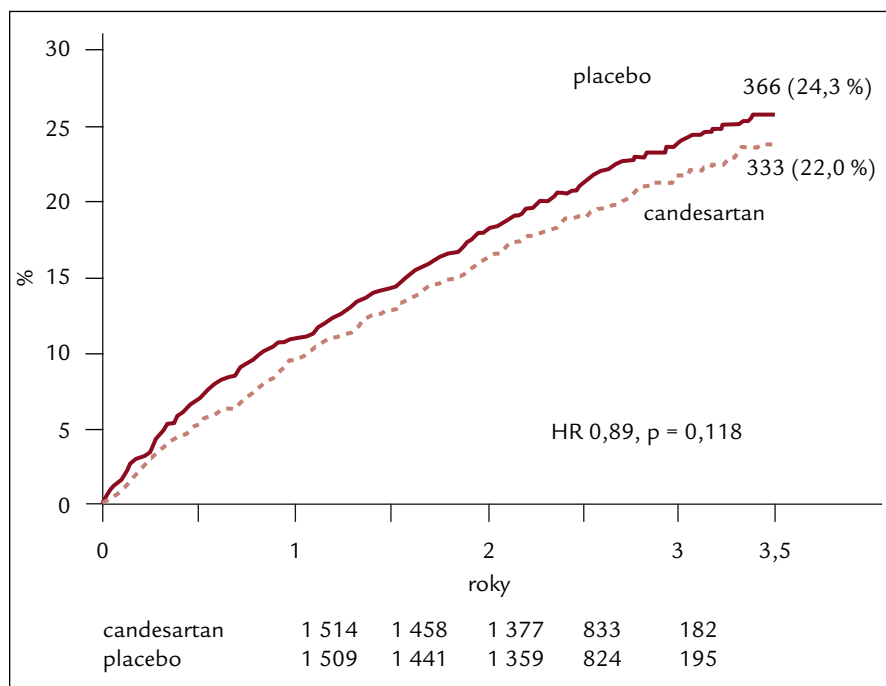


Obr. 4. Výsledky studie CHARM ADDED – kardiovaskulární mortalita, nebo hospitalizace pro srdeční selhání.

Největším výzkumným programem s candesartanem u srdečního selhání byla studie **CHARM Overall** [13], která se skládala ze 3 podstudií:

CHARM Alternative – sledovala vliv candesartanu v dávce 32 mg u 2 028 nemocných se systolickým sr-

dečním selháním (EF pod 40 %) a netolerujících ACE inhibitory. Candesartan signifikantně snížil relativní riziko KV mortality či hospitalizací pro srdeční selhání o 23 % ve srovnání s placebem (HR: 0,77, 95% CI: 0,67–0,89, $p = 0,0004$). Klinický prospěch byl také



Obr. 5. Výsledky studie CHARM PRESERVED – kardiovaskulární mortalita, nebo hospitalizace pro srdeční selhání.

u nemocných s nefatálním infarktem myokardu, mozkovou příhodou či potřebou koronární revaskularizace, což jasně ukázalo na příznivý vliv candesartanu u srdečního selhání (obr. 3) [4].

CHARM Added testovala candesartan u nemocných se symptomatickým srdečním selháním, ejekční frakcí < 40 % a již léčených ACE inhibitory, kdy candesartan byl přidán do léčby k ACE inhibitoru. Zařazeno bylo 2 548 nemocných. Výskyt primárního cíle – kardiovaskulární úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání – byl 483 (37,9 %) u nemocných léčených candesartanem a 538 (42,3 %) u nemocných léčených placebem ($p = 0,01$), což prokazuje účinnost kombinace ACEI + ARB u nemocných se systolickým srdečním selháním. Důležité je, že tato kombinace byla prospěšná i nemocným, kteří byli léčeni beta-blokátory, a není třeba z ní mít obavy (obr. 4) [9].

CHARM Preserved (Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) byla první ukončenou mortalitní studií u nemocných se srdečním selháním a zachovalou systolickou funkcí – ejekční frakcí > 40 %. Do studie bylo zařazeno celkem 3 023 nemocných, průměrný věk 67 let. Průměrná ejekční frakce byla 54 %, 61 % nemocných bylo NYHA II a 39 % NYHA III–IV. Diuretikem bylo léčeno 75 % nemocných, beta-blokátorem 53 % a digoxinem 30 %, blokátorem vápníkového kanálu 32 %. Průměrná doba sledování byla 36,6 měsíců a předdefinovaný primární cíl kardiovaskulární úmrtí a/nebo hospitalizace dosáhl hraniční statistické významnosti, podobně je tomu u samotných hospitalizací pro srdeční selhání (obr. 5) [22].

Celkové výsledky všech 3 podstudií jsou uvedeny v tab. 3.

Program CHARM tak stanovil roli AIIA u pacientů se srdečním selháním netolerujících ACEI a u nemocných se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí [20].

V roce 2005 byla publikována studie MOSES (Morbidity and mortality after

stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention), která srovnala dosud zlatý standard v sekundární prevenci cévní mozkové příhody a v léčbě systolické hypertenze nitrendipin s eprosartanem, což je All antagonistista s významným účinkem na sympatický nervový systém [14]. Studie **MOSES** jasně ukázala nový směr v léčbě systolické hypertenze a v sekundární prevenci cévních mozkových příhod – ukazuje se, že sartany obecně by měly být lékem první volby.

Odpověď, zda v sekundární prevenci infarktu myokardu jsou ACE inhibitory a sartany rovnocenné nebo je některá skupina lepší, přinesla studie **ONTARGET**. Studie sledovala 25 577 nemocných s ischemickou chorobou srdeční nebo ischemickou chorobou dolních končetin či mozku, nebo s diabetes mellitus a orgánovým poškozením. Studie neprokázala rozdíl mezi telmisartanem a ramipilem, ale neprokázala ani superioritu kombinace ACEI a AIIA. Naopak zřetelně upozornila na nebezpečí zhoršení renálních funkcí při léčbě kombinací obou preparátů [19].

Studie **CORD A** randomizovala 4 016 nemocných s krevním tlakem (TK) < 160/100 mm Hg, kteří byli léčeni ACE inhibitorem > 3 měsíce a kteří byli v jeden den převedeni na léčbu losartanem. Převod na losartan byl bezpečný a nedošlo k vzestupu krevního tlaku. Studie **CORD B** srovnala ramipril a losartan u 3 813 hypertoniků a neprokázala rozdíl v účinku na krevní tlak mezi losartanem a ramipilem [16,17].

V květnu roku 2009 byla ukončena klinická studie **ACTIVE I** – irbesartanová větev (AF Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) [15].

Program ACTIVE měl dvojí randomizaci. V první části byli nemocní zařazeni buď do ACTIVE W – clopidogrel + ASA vs warfarin (6 507 nemocných), nebo do ACTIVE A – clopidogrel + ASA vs ASA (7 554 nemocných). Pokud nemocní z ACTIVE W i A splnili zároveň

Tab. 3. Celkové výsledky studie CHARM.

Kardiovaskulární (KV) příhody	candesartan (n = 3 803)	placebo (n = 3 796)	p <
KV úmrtí či hospitalizace pro srdeční selhání	1 150 (30,2 %)	1 310 (34,5 %)	0,0001
KV úmrtí	691 (18,2 %)	769 (20,3 %)	0,012
hospitalizace pro srdeční selhání	757 (19,9 %)	918 (24,2 %)	0,0001
KV úmrtí, hospitalizace pro srdeční selhání, cévní mozkové příhody	1 269 (33,4 %)	1 420 (37,4 %)	0,0001

kritéria pro další randomizaci, byli zařazeni do části ACTIVE I.

Studie ACTIVE I zahrnuje 9 016 pacientů, kteří byli randomizováni na irbesartan a placebo. Vstupním kritériem byla dokumentovaná fibrilace síní (jakákoli forma), sTK > 110 mm Hg a některý z dalších rizikových parametrů jako věk > 75 let, hypertenze, anamnéza cévní mozkové příhody, ejekční frakce < 45 % a další.

Na irbesartan bylo randomizováno 4 518 nemocných, průměrného věku 69,5 let, 39,2 % byly ženy a v 66,0 % měli permanentní fibrilaci síní. Na placebo bylo randomizováno 4 498 nemocných, průměrného věku 69,6 let, 39,3 % byly ženy a v 64,4 % měli permanentní formu fibrilace síní. Srdeční selhání mělo 32,3 % v irbesartanové větvi a 31,6 % ve větvi placebové. Krevní tlak byl v obou větvích stejný 138/83 mm Hg, resp. 138/82 mm Hg a tepová frekvence 75,3 vs 74,9 tepů za min. V obou větvích nemocní dostávali

téměř ve 2/3 ACE inhibitory (60,2 % vs 60,6 %) a v nadpoloviční většině beta-blokátory (54,4 % vs 54,6 %). Nelíšila se léčba kalciovými blokátory, alfa-blokátory, antiarytmiky a digoxinem.

Krevní tlak poklesl v irbesartanové větvi o 6,84/4,51 mm Hg, na placebo o 3,93/2,63 mm Hg, rozdíl v poklesu tedy činil 2,91/1,88 mm Hg ve prospěch irbesartanu.

Primární cíl studie ukazuje tab. 4.

Sekundární cíle ukazuje tab. 5.

Výsledky studie ACTIVE můžeme shrnout:

1. U normotenzní populace s fibrilací síní snižuje irbesartan krevní tlak o 3/2 mm Hg. V této souvislosti:
 - nedošlo ke snížení cévních mozkových příhod, infarktů myokardu a vaskulární smrti;
 - došlo k signifikantnímu snížení srdečního selhání o 14 %;
 - bylo prokázáno výrazné snížení cévních mozkových příhod, tranzitorních atak a embolizací o 13 %.

Tab. 4. Primární cíl studie ACTIVE I.

Cíl	Irbesartan		Placebo		p
	n	%/rok	n	%/rok	
cévní mozková příhoda/infarkt myokardu/vaskulární smrt					
první příhoda	963	5,4	963	5,4	0,846
opakovaná příhoda	1 100	24,3	1 122	24,9	0,579
cévní mozková příhoda/infarkt myokardu/vaskulární smrt + CHSS hospitalizace					
první příhoda	1 236	7,3	1 291	7,7	0,122
opakovaná příhoda	1 791	39,6	1 992	44,3	0,016
jednotlivé části primárního cíle					
cévní mozková příhoda	380	2,1	411	2,3	0,213
infarkt myokardu	143	0,8	135	0,7	0,675
vaskulární úmrtí	666	3,6	646	3,5	0,674
CHSS hospitalizace	482	2,7	551	3,2	0,018
CHSS – chronické srdeční selhání					

Tab. 5. Sekundární cíle studie ACTIVE I.

Cíl	Irbesartan		Placebo		p
	n	%/rok	n	%/rok	
cévní příhody					
cévní mozková příhoda	380	2,1	411	2,3	0,213
TIA	130	0,7	150	0,8	0,208
non CNS embolizace	49	0,3	65	0,4	0,114
CMP/TIA/embolizace	518	2,9	585	3,4	0,024
počet hospitalizací (n)	3 817		4 059		0,003
délka hospitalizace (dny)	9,55		9,85		0,253
počet dní v nemocnici	36 440		39 971		< 0,001

TIA – tranzitorní ischemická příhoda, CNS – centrální nervová soustava

2. Výrazné snížení opakovaných příhod vedlo k statisticky významnému snížení počtů hospitalizačních dní.
3. Irbesartan byl dobře tolerován.
4. Analýza podskupin ukázala, že větší prospěch měli nemocní, kteří neužívali beta-blokátor.

Studie ACTIVE-I je významným potvrzením role AIIA v tzv. upstream terapii fibrilace síní.

Závěr

Studie s candesartanem a irbesartanem výrazně obohatily naše znalosti o postavení AIIA v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Průkopnické byly studie s irbesartanem u nemocných mikroalbuminurií – IRMA a IDNT, na které navázala studie CALM prokazující dobrý efekt kombinace candesartanu a lisinoprilu.

Studie SCOPE (s candesartanem) byla před 10 lety skutečným triumfem pro AII antagonisty v léčbě hypertenze. Candesartan byl stejně účinný na tvrdé cíle (mortalita, IM) jako zavedená a doporučovaná anti-hypertenziva a byl účinnější v prevenci cévní mozkové příhody a rozvoje nového diabetes mellitus.

Komplex studií CHARM ukázal především, že candesartan je dobrá alternativa u nemocných se srdečním selháním netolerujících ACE inhibitor, naznačil možnost kombinace candesartanu s ACE inhibitory u nemocných se srdečním selháním a stanovil postavení candesartanu u nemocných

se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí (ne úplně správně diastolického srdečního selhání).

Studie ACTIVE I s irbesartanem potvrdila význam blokády renin-angiotenzinové osy u nemocných s fibrilací síní – tzv. upstream terapie.

Práce byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno) a European Regional Development Fund Project FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Literatura

1. American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy. Diabetes Care 2002; 25 (Suppl 1): S85–S89.
2. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861–869.
3. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE. LIFE Study Group. 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.
4. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function and intolerant to ACE inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003; 362: 772–776.
5. Hansson L, Lithell H, Skoog I et al. Study on cognition and prognosis in elderly hypertensives (SCOPE). Blood Press 1999; 8: 177–183.
6. 1999 World Health Organisation-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999; 17: 151–183.
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851–860.
8. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of candesartan, enalapril and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction

(RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. Circulation 1999; 100: 1056–1064.

9. McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003; 362: 767–771.

10. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. BMJ 2000; 321: 1440–1444.

11. Muirhead N, Feagan BF, Mahon J et al. The effects of valsartan and captopril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled Trial. Curr Ther Res 1999; 60: 650–660.

12. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 870–878.

13. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003; 362: 759–766.

14. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005; 36: 1218–1226.

15. Špinar J, Lábrová R. ACTIVE I a upstream terapie. Interv Akut Kardiolog 2009; 8: 325–327.

16. Špinar J, Vítovec J, Souček M et al. CORD investigators. Comparison of recommended doses of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers. Vnitř Lék 2009; 55: 481–488.

17. Špinar J, Vítovec J, Souček M et al. CORD Investigators. CORD: Comparison of recommended doses of ace inhibitors and angiotensin II receptor blockers. Int J Cardiol 2010; 144: 293–294.

18. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertension 2007; 25: 1105–1187.

19. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547–1559.

20. Vítovec J, Špinar J. Framakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Praha: Grada 2004.

21. Widimský J Jr, Cífková R, Špinar J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lék 2008; 54: 101–118.

22. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection function: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003; 362: 777–781.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc, FESC
www.fnbrno.cz
e-mail: jspinar@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 24. 8. 2012

Přijato po recenzi: 30. 8. 2012