

Angiotenzin-receptor-blokkolók – érvek

Páll Dénes dr.

DEOEC, I. Belklinika, Debrecen

A renin–angiotenzin-rendszer fokozott aktivitása központi szerepet tölt be a hipertónia patomechanizmusában, ezért gátlása vérnyomáscsökkenést eredményez. A legújabb hazai és európai ajánlás szerint az angiotenzin-receptor-blokkolók elsőként választható készítmények a magasvérnyomás-betegség kezelésében. Jelen közleményben az ACE-gátlók és a receptor-blokkolók hatásmechanizmusának rövid összefoglalása mellett az utóbbival kapcsolatban lezárult vizsgálatok kivonatos ismertetésére kerül sor. A hipertónia kezelése során szerzett kedvező tapasztalatok mellett egyértelmű az indikációja a 2-es típusú diabetes mellitus nefropátiával társult eseteiben, illetve szívelégtelenségben és szívizominfarktus utáni kardiális dekompenzációban. A jelenleg folyamatban levő tanulmányok – amelyek részben direkt ACE-gátlóval történő összehasonlítások – eredményeinek megismerése pontosíthatja, adott esetben bővítheti az ARB-k indikációs területét.

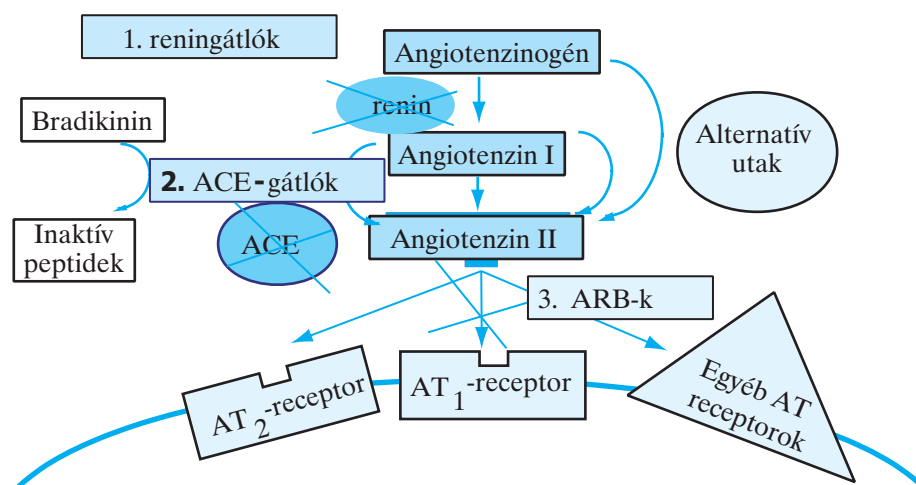
A vérnyomás szabályozásában a szimpatikus idegrendszer mellett a renin–angiotenzin–aldoszteron-rendszer (RAAS) szerepe kiemelkedő jelentőségű. Jól ismert tény, hogy a folyamat középpontjában az angiotenzin-II (At-II) áll, amely egyrészt a szervezet egyik legpotensebb vazokonstriktor anyaga, másrészt mellékvese hatásán keresztül az aldoszteronszintézis növelésével szintén vérnyomás-emelő hatású. Mivel a RAAS fokozott aktivitása a magasvérnyomás-betegség patomechanizmusában jelentős szerepet játszik, ezért logikus, hogy e rendszer különböző pontokon történő gátlásával vérnyomáscsökkenés érhető el (1. ábra). Az angiotenzin konvertáló enzim gátlók (ACE-gátlók) és az angio-

tenzin-receptor-blokkolók (ARB-k) azok a gyógyszerkészítmények, amelyek évek-évtizedek óta a mindennapi gyógyítás szolgálatában állnak.

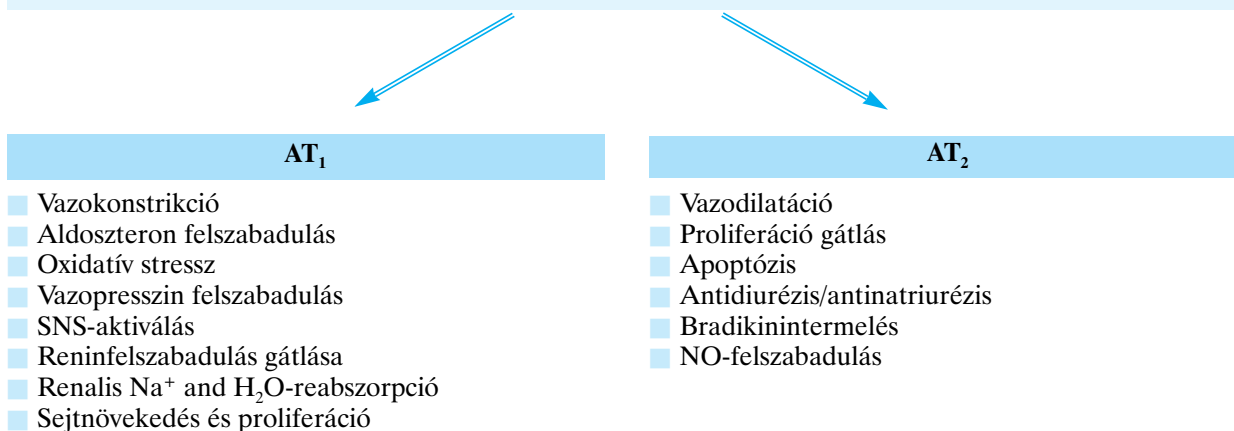
Az első ACE-gátló, a captopril negyedszázada jelent meg a piacon, míg az első ARB, a losartan 10 éve került forgalomba. E különbségből adódik, hogy – bár az ARB-kkal kapcsolatban az utóbbi években egyre növekvő számú adat, evidencia látott napvilágot – e relatíve fiatal gyógyszercsoporttal még nem lehet annyi ismeretünk, mint a 25 éve forgalomban lévő ACE-gátlókkal.

A két gyógyszercsoport hatásmechanizmusának összehasonlítása során hangsúlyozni kell, hogy az ACE-gátlók az angiotenzin-I-II átalakulást gátolják,

1. ábra: A renin–angiotenzin-rendszer befolyásolásának lehetőségei



AZ ANGIOTENZIN-II AT₁ ÉS AT₂ RECEPTOROKRA GYAKOROLT HATÁSAI



2. ábra: Az angiotenzin-II AT₁- és AT₂-receptorokra gyakorolt hatásai

de az alternatív utakon (t-PA, katepszin G) történő angiotenzin-II képződést nem befolyásolják. Az ARB-k az At-II hatásának érvényesülését blokkolják receptorális szinten. Egy másik fontos különbség, hogy az egyébként potens vazodilatátor bradikinin lebomlását gátolja az ACE-gátló, amely folyamatot az ARB nem befolyásolja. A bradikinin a felelős az ACE-gátlók alkalmazása mellett gyakran észlelhető száraz ingerköhögésért, amely nem fordul elő ARB-k alkalmazása esetén. A harmadik fontos különbség, hogy az ACE-gátlók – az At-II-szint csökkentésével – valamennyi angiotenzin-receptoron kifejtett hatást, míg a receptor-blokkolók csak specifikusan az AT₁-receptort gátolják. Az AT₁-receptor felelős számos, kedvezőtlen hatásért (vazokonstriktió, oxidatív stressz, vazopresszin-felszabadulás), amelyet mind az ACE-gátló, mind az ARB gátol (2. ábra). Ugyanakkor a kedvező hatásokat közvetítő AT₂-receptorokat az ARB-k nem befolyásolják, míg az ACE-gátlók ezeket is blokkolják.

Az utóbbi években számos ARB jelent meg a piacon. A hazánkban jelenleg elérhető készítményeket az 1. táblázat tünteti fel.

1. táblázat: A hazánkban elérhető ARB-k és fix dóziséjú kombinációik

<ul style="list-style-type: none"> ■ candesartan (ATACAND®) ■ eprosartan (TEVETEN®) ■ irbesartan (APROVEL®) ■ losartan (COSAAR®) ■ telmisartan (MICARDIS®, PRITOR®) ■ valsartan (DIOVAN®, VAREXAN®)
<ul style="list-style-type: none"> ■ candesartan + HCTZ (ATACAND® PLUS) ■ irbesartan + HCTZ (CO-APROVEL®) ■ losartan + HCTZ (HYSAAR®) ■ telmisartan + HCTZ (MICARDIS® PLUS, PRITOR PLUS®) ■ valsartan + HCTZ (DIOVAN® HCT)

Jelen közlemény az ARB-k alkalmazásával kapcsolatos bizonyítékokat foglalja össze (2. táblázat).

ARB-kkal végzett vizsgálatok hipertóniában

A LIFE-vizsgálatba 9193, 55 év feletti, balkamra-hi-pertrófiában is szenvedő hipertóniás beteget vontak be, akik közel 5 éves utánkövetése során arra a kérdésre keresték a választ, hogy van-e különbség a különböző hatásmechanizmusú vérnyomáscsökkentő készítményekre alapozott kezelés (losartan vs. atenolol) esetén, a kardio- és a cerebrovaszkuláris események gyakoriságában. A két csoportban elért azonos mértékű vérnyomáscsökkentés mellett a losartan alapú terápia esetén a primer összevont végpont (kardiovaszkuláris mortalitás, miokardiális infarktus, stroke) 13%-kal ritkábban fordult elő, mely rizikócsökkenés a stroke valószínűségének 25%-os csökkenéséből következett. A LIFE-vizsgálattal kapcsolatban megjelent közel 70 további közleményből egyértelmű, hogy a losartan alapú terápia esetén a friss diabétesz megjelenése 25%-kal alacsonyabb. Másrészt a diabéteszes alcsoportban az ARB hatása különösen kedvező: a primer összevont végpontot 24%-kal, az összmortalitást 39%-kal csökkentette, míg az albuminuria 43%-kal mérséklődött. Az izolált szisztolés hipertóniában szenvedők adatainak elem-

2. táblázat: Az angiotenzin-receptor-blokkolókkal lezárt vizsgálatok

<ul style="list-style-type: none"> ■ Hipertónia LIFE, VALUE, SCOPE ■ Diabétesz nefropátia IRMA-2, IDNT, RENAAL, MARVAL, DETAIL ■ Szívelégtelenség ELITE-II., ValHeFT, CHARM ■ Miokardiális infarktus utáni állapot OPTIMAAL, VALIANT
--

zése is figyelemreméltó eredményt mutatott: a kardiovaszkuláris mortalitás 46%-os, míg a stroke 40%-os csökkenését észlelték. A losartan alapú kezelés esetén a hirtelen szívhálál gyakorisága 51%-kal volt kevesebb, mint a béta-blokkolóra alapozott terápia során. A balkamra-hipertrófia életkortól függetlenül számottevően mérséklődött, amely különbség szignifikáns volt az atenololhoz képest. Egy, a közel-múltban megjelent metaanalízis alapján az ARB-k jelentősen mérséklék a balkamra-hipertrófiát, amely hatás szignifikánsan meghaladja a béta-blokkolók ilyen irányú effektusát.

A VALUE-vizsgálatba 15.245, magas kardiovaszkuláris rizikójú, 50 év feletti hipertóniás beteget választottak be. Választ akartak keresni arra a kérdésre, hogy a valsartan alapú terápia ugyanolyan vérnyomáscsökkentés mellett képes-e nagyobb mértékben mérsékelni a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást, mint az amlodipin. Több mint 4 éves utánkövetés során, különösen a kezelés első hónapjaiban a két csoport között a vérnyomás számottevően különbözött: az amlodipin alapú terápiában részesült betegeké szignifikánsan alacsonyabb volt, mely különbség az első három hónapban elérte a 4/2 Hgmm-t. A két csoport közötti vérnyomáskülönbség ellenére az elsődleges összetett kardiális végpont (mortalitás és morbiditás) a két csoport között nem különbözött. A vizsgálat első hónapjaiban azonban, mikor is a vérnyomás számottevően különbözött, a magasabb vérnyomásértékű csoportban szignifikánsan több kardio- és cerebrovaszkuláris esemény következett be, amely különbségek a vérnyomásértékek későbbi közelítésével elsimultak. A vizsgálat egyik legfontosabb üzenete, hogy – legalábbis nagyrizikójú betegeknél – a vérnyomás rövidebb idő alatti, és gyorsabb ütemű csökkentése, nem hónapok, hanem hetek alatt történő normalizálása szükséges. A VALUE-vizsgálat másik fontos eredménye, hogy az amlodipinhez képest a valsartan alapú terápia esetén az új diabétesz kialakulásának gyakorisága 23%-kal csökkent.

3. táblázat: A hipertónia kezelése

Elsőként választható gyógyszercsoportok

- Diuretikumok
- Béta-blokkolók
- Kalciumcsatorna-blokkolók
- ACE-gátlók
- Angiotenzin-II 1-es típusú receptorblokkolók

Nem elsőként választható gyógyszercsoportok

- Alfa-1-adrenerg receptor-gátlók
- Imidazolin-1-receptor-agonisták
- Alfa-1-adrenerg és béta-receptor-blokkolók
- Centrális alfa-2-receptor-agonista
- Centrális alfa-2-agonista és perifériás alfa-1-receptor-gátló
- Direkt vazodilatátor

A SCOPE-tanulmányba közel 5000, 70–89 éves enyhe-középsúlyos hipertóniás beteget vontak be. A candesartan, illetve a placebo alapú kezelés hatását hasonlították össze a kardiovaszkuláris eseményekre, a kognitív funkcióra és a demenciára vonatkozóan. A nem-fatális stroke gyakorisága a candesartan alapú terápia esetén alacsonyabb volt ugyan, de ezen eredmény értékelését nagyban nehezíti a két csoport között észlelt számottevő vérnyomáskülönbség. Az izolált szisztolés hipertóniás betegek alvizsgálatában azonban hasonló vérnyomásértékek mellett a stroke gyakorisága 42%-kal alacsonyabb volt candesartan alapú terápia esetén.

Fenti vizsgálatok eredményei alapján az Európai Hypertonia Társaság, az Európai Kardiológus Társaság és a Magyar Hypertonia Társaság is az elsőként választható vérnyomáscsökkentők közé sorolta az ARB-kat (3. táblázat).

Jól ismert tény, hogy a hipertóniás betegek kétharmada a célvérnyomás eléréséhez kombinációs kezelést igényel. A RAAS-gátló készítmény és kisdózisú tiazid együttes adása – akár fix dózisú kombinációban – logikus választás, hiszen a két szer vérnyomáscsökkentő hatása összeadódik. Mindhárom fent említett vizsgálatban az ARB-alapú kezelés kiegészítésére kisdózisú tiazid diuretikumot használtak. Egy 2005 elején megjelent összefoglaló alapján az ARB-k és a kisadagú tiazid diuretikumok fix dózisú kombinációja ideális elsőként választható készítmény, amennyiben a kívánatos vérnyomáscsökkentés mértéke meghaladja a 20/10 Hgmm-t.

ARB-k diabétesz nefropátiában

Az utóbbi években több vizsgálat bizonyította az ARB-k kedvező nefroprotektív hatását. Az IRMA-2 vizsgálatban 590, 2-es típusú diabetes mellitusban (2TDM) szenvedő, hipertóniás és mikroalbuminuriás beteg 2 éves követése során a nefropátia progresszióját, a proteinuria megjelenését tanulmányozták. A placebo alapú kezeléshez képest 300 mg irbesartan hatására – azonos vérnyomáscsökkentő effektus mellett – a proteinuria kialakulásának rizikója 70%-kal csökkent, és a betegek 32%-ában megszűnt a mikroalbuminuria.

Az IDNT-tanulmányban 1715, 2TDM-ban szenvedő proteinuriás betegen vizsgálták a nefropátia progresszióját. Az aktív kontrollhoz, az amlodipinhez képest – hasonló vérnyomáscsökkentés mellett – a 2,6 éves utánkövetés során az irbesartan alapú terápia alkalmazása mellett a szérum kreatinin megkettőződése 37%-kal, a végstádiumú veseelégtelenség kialakulása 23%-kal csökkent, míg a mortalitás a két csoportban hasonló volt.

A RENAAL-vizsgálatban 1513, szintén 2TDM-os, proteinuriás betegnél vizsgálták a losartan hatását a nefropátia progressziójának a befolyásolására. A placebo alapú kezeléshez képest a 3,4 éves követés befejezésekor a szérum kreatinin megkettőződés 25%-kal, a végstádiumú veseelégtelenség 28%-kal mérséklődött, míg a mortalitás nem változott szignifikánsan.

A MARVAL-tanulmányban szintén 2TDM-ben szenvedő, nefropátiás, hiper- vagy normotóniás betegek vettek részt. Bár a valsartan és az amlodipin alapú kezelés során a két csoport vérnyomásértéke nem különbözött, de a valsartan alapú kezelés során a mikroalbuminuria 44%-kal csökkent. Az esetek 30%-ában megszűnt a mikroalbuminuria az amlodipin alapú kezelésnél észlelt 15%-kal szemben. Az eredmények hasonlóak voltak a hipertóniás és a normotóniás alcsoportban is.

Fenti vizsgálatok eredményei alapján „A” típusú evidencia, hogy 2-es típusú DM-ben 0,3 g/nap feletti albuminuria, nefropátia vagy veseelégtelenség és hipertónia esetén az ARB késlelteti a nefropátia progresszióját. Az Európai Hypertonia Társaság, az Európai Kardiológus Társaság és a Magyar Hypertonia Társaság ajánlása alapján 2-es típusú diabetes mellitus talaján kialakult nefropátia esetén az ARB-k elsőként választandó vérnyomáscsökkentő készítmények.

A 2004 novemberében megjelent DETAIL-vizsgálat az első, amely egy ACE-gátló (enalapril) és egy ARB (telmisartan) direkt összehasonlítását végezte 2TDM-es, korai nefropátiás (82% mikroalbuminuriás), enyhe-középsúlyos hipertóniában szenvedő betegeken. A 250 beteg hosszú távú, 5 éves követése során megállapították, hogy a primer vizsgálati végpont, a glomerulus filtrációs ráta (GFR) 5 év alatti változása a két csoportban nem különbözött. A tanulmány másik fontos megállapítása, hogy a tartós és agresszív renoprotektív kezelés mellett a vizsgálat 4. és 5. évében a GFR csökkenése a fiziológiás mérséklődés szintjére csökkent.

ARB-k szívelégtelenségben

Az ELITE II-tanulmányban részt vett 3152, 60 év feletti, 40% alatti ejekciós frakciójú beteg mortalitása nem különbözött losartan, illetve captopril alapú terápia esetén a 1,5 éves követés során.

A VALHEFT-vizsgálatban 5010, rossz balkamrafunkciójú (átlagosan 27%-os ejekciós frakció), jellemzően normotóniás beteg standard terápiájához adtak valsartant vagy placebót. Bár az öszmortalitásban nem észleltek különbséget, de a kombinált primer végpont (mortalitás és szívelégtelenséggel kapcsolatos bármilyen esemény) 13,3%-kal csökkent a valsartan alapú terápia esetén. Azon betegeknél, akik – tolerancia hiányában – nem részesültek ACE-gátló kezelésben, a valsartan előnye jelentősen nagyobb volt; a kombinált primer végpont 44%-kal csökkent.

A CHARM-vizsgálatban a candesartan hatását placebohoz hasonlították szívelégtelen betegeken. Primer végpontnak a kardiovaszkuláris halálozás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció együttesét tekintették. A Charm-Alternative ágában 2028 ACE-intoleráns, 40% alatti ejekciós frakciójú betegnél 34 hónap alatt a primer öszzetett végpont rizikója 23%-kal csökkent. A Charm-Added alvizsgálatában ACE-gátló mellett alkalmaztak candesartant 2548, 40%

alatti ejekciós frakciójú betegnél, 15%-os további rizikócsökkenést eredményezve. A Charm-Preserved substudyban 3023, 40% feletti ejekciós frakciójú beteg vett részt, ahol a 37 hónapos követés végén azt tapasztalták, hogy a terápia candesartannal történő kiegészítése további szignifikáns javulást nem eredményezett.

Fenti vizsgálatok eredményei alapján az ARB-k, különösen ACE-gátló intolerancia esetén hatékonyan és biztonságosan alkalmazhatók a szívelégtelenség kezelésében.

ARB-k miokardiális infarktus utáni szívelégtelenségben

Az OPTIMAAL-vizsgálatban 5477, 50 év feletti, 35% alatti ejekciós frakciójú, szívinfarktuson átesett, szívelégtelenségben szenvedő betegen hasonlították össze a losartan és a captopril alapú terápiát. A 2,7 éves követés befejeztével egyetlen végpontban, így a halálozásban sem észleltek a két csoport között különbséget.

A valsartan, a captopril és a kettő együttesének a hatását tanulmányozta a VALIANT-vizsgálat szintén szívinfarktuson átesett, szívelégtelenségben szenvedő betegeken. A 14.703 beteg 2,1 éves követése során a valsartan és a captopril egyenértékűnek bizonyult és a kombinációs kezelésnek sem volt hozzáadott értéke.

Frissen lezárult és folyamatban levő vizsgálatok

A MOSES-vizsgálatban 1405 stroke-on átesett hipertóniás beteg részt vett, akik vagy eprosartan vagy nitrendipin alapú terápiában részesültek. A tanulmány eredményeit 2004-ben az Európai Kardiológus Kongresszuson ismertették. Jelen közlemény írásakor a vizsgálat kivonatos ismertetése jelent meg publikáció formájában. Azonos vérnyomáscsökkenés mellett az eprosartan alapú terápia alkalmazása mellett a primer végpont (öszmortalitás és öszes kardio-, cerebrovaszkuláris esemény) 21%-kal, míg a cerebrovaszkuláris események 25%-kal, szignifikáns mértékben csökkentek. A LIFE-vizsgálat a losartan-nak a stroke primer prevenciója szempontjából kifejtett kedvező hatását bizonyította, míg a MOSES-vizsgálat alapján az eprosartan a stroke szekunder megelőzése szempontjából kedvező.

A legnagyobb, jelenleg folyamatban levő ARB-val kapcsolatos tanulmány az ONTARGET-vizsgálat, amelyben 23.400, 55 évnél idősebb, magas kardiovaszkuláris rizikójú beteg vesz részt. Az ARB telmisartan, az ACE-gátló ramipril és a kettő együttes 5,5 éven keresztül alkalmazása során direkt összehasonlításra nyílik lehetőség, amelynek során a kardiovaszkuláris halálozás, a stroke, a miokardiális infarktus és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció gyakoriságát vizsgálják. Az eredmények 2007-re várhatók. Az ONTARGET egyik alvizsgálata a TRANSCEND, amelybe 6000 ACE-gátló intoleráns beteget vonnak be. Egy másik nagy jelentőségű vizsgálatláncolat a

- Szívelégtelenség
- 2-es típ. DM nefropátiával
- Proteinuria
- Balkamra-hipertrófia
- Izolált szisztolés hipertónia
- Stroke-prevenció
- Szívinfarktus utáni állapot
- Balkamra-diszfunkció
- ACE-gátló intolerancia

4. táblázat: Az angiotenzin-receptor-blokkolók fő indikációi

PROTECTION-program, amelynek 9 klinikai vizsgálatában a telmisartan hatékonyságát és biztonságosságát tanulmányozzák modern vérnyomáscsökkentőkkel, így kalciumcsatorna-blokkolókkal, és egyéb ARB-kkal történő összehasonlítás során.

Következtetések

Az első angiotenzin-receptor-blokkoló 10 éve vált elérhetővé a hipertóniás betegek számára. Kedvező hatékonyságuk és biztonságos alkalmazhatóságuk nagyszámú hipertóniás betegen nyert bizonyítást. Mindezek mellett számos evidencia támasztja alá kedvező hatásukat 2-es típusú cukorbetegség nefropátiával szövődött eseteiben, mind preventív, mind protektív célzattal. Kedvező hatásuk igazolt szívelégtelenségben is, különösen ACE-intolerancia esetén. A cerebrovaszkuláris történések mind primer, mind szekunder prevenciója szempontjából is kedvező bizonyítékok állnak rendelkezésre. Egyértelmű a kedvező hatásuk az új diabétesz kialakulásának gyakoriságában. Szintén több vizsgálat igazolta, hogy a cukorbetegéknél az ARB-k különösen kedvezően befolyásolják a végpontokat.

Valamennyi vérnyomáscsökkentő hatástani csoport összehasonlítása során megállapítható, hogy a legkevésbé mellékhatással az ARB-k rendelkeznek. Mind monoterápiában, mind kombinációs kezelés részeként placebo-szerű mellékhatás profillal rendelkeznek, így méltán nevezik őket a legjobban tolerálható tenziócsökkentőnek. A mellékhatások hiánya és a jó tolerabilitás kedvező compliance-t eredményez, amely a hipertónia tartós terápiája során nagy jelentőséggel bír.

Fentiek alapján az ARB-k kedvező hatékonyságú és biztonságosan alkalmazható készítmények, indikációs területük folyamatosan bővül. A közelmúltban megjelent legújabb Magyar Hypertonia Társaság ajánlás összefoglalja az ARB-k indikációs területeit (4. táblázat), amely a jelenleg még folyamatban levő vizsgálatok lezárását követően tovább bővíülhet.

A cikkben említett vizsgálatok jegyzéke

CHARM: Candesartan in Heart Failure: Assessment of reduction in Mortality and morbidity

DETAIL: Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril

ELITE-II: Evaluation of Losartan in the Elderly Study

IDNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial

IRMA-2: Irbesartan in patients with type 2 diabetes and MicroAlbuminuria

LIFE: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study

MARVAL: MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan

MOSES: Morbidity and mortality after Stroke: Eprosartan compared with nitrendipin for Secondary prevention

ONTARGET: ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial

OPTIMAAL: Optimal Trial In Myocardial infarction with the AIIA Losartan

PROTECTION: Programme of Research to show Telmisartan End-organ protection

RENAAL: Reduction of Endpoints in NIDDM with the AII Antagonist Losartan

SCOPE: The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly

TRANSCEND: Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease

VALHEFT: VALsartan HEart Failure Trial

VALLANT: VALsartan In Acute myocardial infarction

VALUE: The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation

Irodalom: 1. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása (Kiss I, Farsang C, editors.). A hipertonia betegség kezelésének szakmai irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia* 2004; 8 (Suppl 2): 13–52. – 2. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: S33–50. – 3. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952–1961. – 4. Bella JN, Palmieri V, Wachtell K, et al. Sex-related difference in regression of left ventricular hypertrophy with antihypertensive treatment: the LIFE study. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 411–416. – 5. 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. – 6. Chobanian AV, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *The JNC7 Report. JAMA* 2003; 289: 2560–2572; 2003. – 7. Cohn JN, Tognoni G, et al. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–1675. – 8. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE. 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; 2002. – 9. Dickstein K, Kjeksus J, et al. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752–760. – 10. Guidelines Committee: European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053. – 11. Julius S, Kjeldsen S, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031. – 12.

Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491–498. – 13. Klingbell AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41–46. – 14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. 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. – 15. Lindholm LH, Dahlof B, Edelman JM, et al. Effect of losartan on sudden cardiac death in people with diabetes: data from the LIFE study. *Lancet* 2003; 362: 619–20. – 16. 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: 875–88. – 17. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J Hypertens* 2004; 22: 1605–1612. – 18. Oliverio MI, Coffman TM. Angiotensin-II-receptors: new targets for antihypertensive therapy. *Clin Cardiol* 1997; 20: 3–6. – 19. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, et al. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1175–1180. – 20. Parving HH, Lehnert H, Brocher-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. – 21. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893–1906. – 22. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall program. *Lancet* 2003; 362: 759–766. – 23. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–1587. – 24. Siragy H. Angiotensin II receptor blockers: review of the binding characteristics. *Am J Cardiol* 1999; 18: 3S–8S. – 25. Viberti G, Wheeldon NM, et al. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672–678.