

KORISNI EFEKTI ANTIHIPERTENZIVNE TERAPIJE - PREGLED VELIKIH KLINIČKIH STUDIJA

Sanja S. Stojanović

Institut za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju kardiovaskularnih i reumatskih bolesti "Niška banja"

USEFUL EFFECTS OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY - A REVIEW OF LARGE CLINICAL STUDIES

Sanja S. Stojanovic

Institute for Prevention, Rehabilitation and Treatment of Cardiovascular and Rheumatic Diseases "Niska banja"

SAŽETAK

Kod hipertenzivnih bolesnika hipertrofija leve komore je udružena sa povećanim rizikom za mnoge kardiovaskularne događaje i predstavlja nezavistan faktor rizika za mortalitet, uključujući i iznenadnu srčanu smrt. Podatak, da svaka peta odrasla osoba boluje od arterijske hipertenzije, pri čemu svaka druga ima i različit stepen hipertrofije leve komore, ukazuje na značaj ovog problema. Povišene vrednosti krvnog pritiska uzrokuju promene srčane strukture i funkcije na dva načina: direktno, povećanjem naknadnog opterećenja i indirektno, preko neurohumoralnih i vaskularnih promena. Komplikacije neležene arterijske hipertenzije su: hipertrofija leve komore, poremećaji srčanog ritma kao i, sistolna i dijastolna disfunkcija leve komore. One se manifestuju kao angina pectoris, koronarna bolest i kongestivna srčana insuficijencija. Tokom poslednjih dvadeset godina, brojne studije su proučavale efekte inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima, blokatora angiotenzin-1 receptora kod hipertenzivnih bolesnika sa hipertrofijom leve komore i koronarnom bolešću. U svetlu novijih studija pokazano je da inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, blokatori angiotenzin-1 receptora i novi lekovi iz grupe antagonista aldosterona smanjuju kardiovaskularni morbiditet i mortalitet redukujući hipertrofiju leve komore i broj ponovljenih hospitalizacija kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Buduće studije će pokazati koja od navedenih grupa lekova je najefikasnija.

Ključne reči: arterijska hipertenzija, hipertrofija leve komore, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, blokatori angiotenzin-1 receptora, antagonisti aldosterona.

UVOD

Arterijska hipertenzija je najzastupljenija bolest širom sveta. Početkom novog milenijuma, više od 50% ljudi koji imaju 65 ili više godina boluje od arterijske hipertenzije. Hipertrofija miokarda leve komore je abnormalno povećanje mase leve komore i u bolesnika sa arterijskom hipertenzijom predstavlja nezavisan prognostički faktor za nastanak neželjenih kardiovaskularnih događaja. Kontinuirani porast prevalencije hipertenzijomiokarda leve komore kod obolelih od hipertenzije poslednjih decenija ukazuje na ozbiljnost problema. Multifaktorijskim pristupom, antihipertenzivna terapija uz higijensko-dijetetski režim života,

ABSTRACT

Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension is associated with an increased risk of many cardiovascular events and independent risk factor for mortality including a sudden cardiac death. The information that every fifth adult in the world has arterial hypertension and half of them have different degrees of left ventricular hypertrophy, confirms the importance of this problem. The complications of untreated hypertension can include: left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, various conduction system diseases and systolic and diastolic dysfunction of the myocardium. They are clinically manifested as angina or myocardial infarction, cardiac arrhythmias and congestive heart failure.

In the last 20 years, a lot of studies have tested the effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin-1-receptor blockers in patients with hypertension that is associated with left ventricular hypertrophy and coronary disease. In a review of new studies, it has been shown that angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin-1-receptor blockers and new drugs from the group of aldosterone receptor antagonist in the aim of total blockage of the renin-angiotensin aldosterone system lower the incidence of cardiovascular morbidity and mortality, reducing left ventricular hypertrophy and hospital readmissions in patients with heart failure.

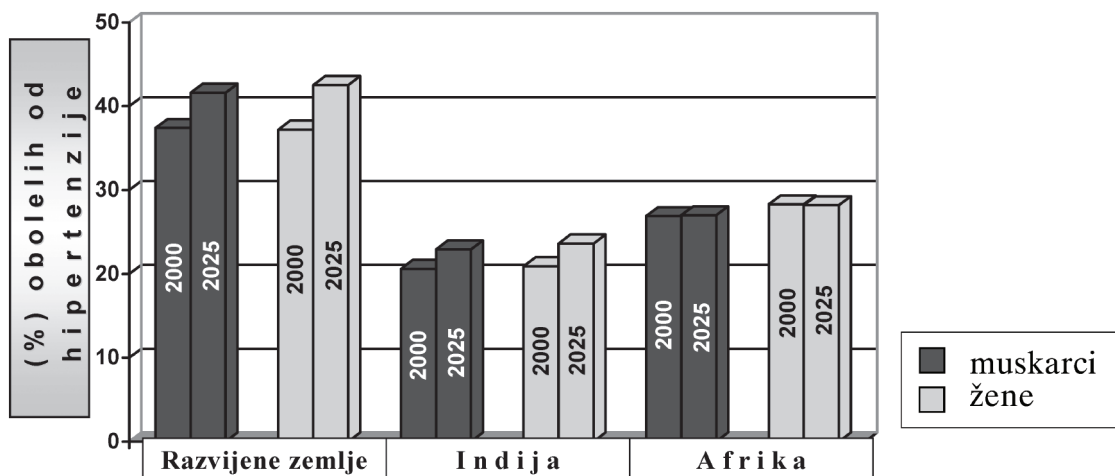
Keywords: arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, angiotensin, converting enzyme inhibitors, angiotensin-1-receptor blockers, aldosterone receptor antagonist.

može značajno uticati na regresiju hipertrofije miokarda. Studija Sen, Tarazi i Bumpus (1) na spontano hipertenzivnim pacovima je krajem sedamdesetih godina prošlog veka pokazala da isti stepen sniženja krvnog pritiska, postignut različitim lekovima, ne mora da rezultira podjednakom regresijom hipertrofije leve komore. Zaključeno je da je odsustvo regresije hipertrofije leve komore povezano sa povećanom adrenergičkom stimulacijom. I danas, posle trideset godina, ova ideja je osnovno polazište za razumevanje mehanizma nastanka, progresije i regresije hipertrofije leve komore.

Zato je uticaj i značaj antihipertenzivnih lekova na regresiju hipertrofije miokarda leve komore još predmet mnogih istraživanja.

Uloga antihipertenzivnih lekova koji blokiraju RAAS sistem

Kardiovaskularne bolesti su postale epidemija savremenog doba; arterijska hipertenzija, hiperlipoproteinemija, povišene koncentracije glikemije u krvi, moderan i stresogen način života, nepravilna ishrana i slaba fizička aktivnost doprinose razvoju epidemije. Broj obolelih od arterijske hipertenzije 2000. godine iznosio je 972 miliona, a predviđa se da će 2025. godine 60% celokupne svetske populacije bolovati od te bolesti (Slika 1) (2).



Slika 1. Prevalencije hipertenzije u pojedinim regionima sveta 2000. godine i predviđanja za 2025. godinu. Učestalost hipertenzije izražena procentualno. Modifikovano prema referenci 2

Primarni cilj lečenja arterijske hipertenzije je dostizanje maksimalne redukcije globalnog kardiovaskularnog rizika za morbiditet i mortalitet, a vrednosti krvnog pritiska treba da budu manje od 140/90 mmHg.

Miokardna i vaskularna hipertrofija, u početnoj fazi arterijske hipertenzije, predstavlja kompenzatorni mehanizam adaptacije srca i krvnih sudova na stalno povišenu perifernu rezistenciju. Hronično preopterećenje pritiskom i/ili volumenom dovodi do stalnog rastezanja miokardnih mišićnih ćelija stimulišući na taj način njihov rast posredstvom brojnih medijatora i faktora rasta. Istovremeno, nastaje povećanje fibroblasta i kolagenih vlakana, što dovodi do remodelovanja miokarda. Stalno povišene vrednosti arterijske hipertenzije dovode do razvoja: hipertrofije leve komore HLK, poremećaja sprovodnog sistema ili srčane sistolne i dijastolne disfunkcije koja se manifestuje kao angina pectoris, koronarna bolest i kongestivna srčana insuficijencija. HLK se razvija kod 15-20% svih hipertenzivnih bolesnika (3).

Srčana insuficijencija je patofiziološko stanje u kome je poremećena srčana funkcija uzrok nemogućnosti srca da obezbedi dovoljno snabdevanje krvlju kako bi se zadovoljile potrebe organizma za kiseonikom. Prevalencija srčane insuficijencije opšte populacije u evropskim zemljama procenjuje se na oko 2% (4,5).

Prema podeli Evropskog kardiološkog društva i društva za evaluaciju i lečenje arterijske hipertenzije, postoji pet klasa antihipertenzivnih lekova: diuretici, blokatori beta adrenergičkih receptora, blokatori kalcijumskih kanala, ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora, a moguće su i kombinacije ovih lekova (6).

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) blokiraju renin-angiotenzin-

aldosteron (RAAS) sistem na različitim nivoima. ARB blokira angiotenzi 1 (AT1) receptor, omogućavajući aktivaciju angiotenzi 2 (AT2) receptora (uz pomoć cirkulišućeg angiotenzina II).

ACE reguliše ravnotežu između vazodilatornog natriuretskog efekta bradikinina i vazokonstriktornog efekta angiotenzina II. ACE inhibitori blokiraju konverziju angiotenzina I u angiotenzin II, kao i konverziju bradikinina, tahikinina, supstance P i sličnih proteina u neaktivne produkte. Mnogi autori potvrđuju da bradikinin doprinosi kratkotrajnom smanjenju krvnog pritiska posle ACE-inhibicije, jer ARB ne deluje na aktivnost bradikinina. Ipak, ova razlika još nije zabeležena u kliničkim studijama (7,8).

U cilju kompletne blokade RAAS-a uvedena je grupa lekova antagonista aldosterona (spironolacton i eplerenon). Ovi lekovi se kompetitivno vezuju za receptorska mesta na citoplazmatskim receptorima ćelija sabirnih kanalića, čime je onemogućeno vezivanje aldosterona. Primena ovih lekova dovodi do

smanjene resorpcije natrijuma i smanjenja izlučivanja kalijuma i vodonikovih jona, kao i smanjene sinteze kolagena i degeneracijskog fibroziranja u sklopu remodelovanja miokarda (9).

Značaj antihipertenzivne terapije kroz kliničke studije

Tokom poslednjih dvadeset godina brojne studije proučavale su efekte ACE-i i ARB u hipertenzivnih bolesnika sa hipertrofijom leve komore i koronarnom bolešću. U svetlu novijih studija, pokazano je da ACE-i, ARB i nova grupa lekova antagonista aldosterona, u cilju potpune blokade RASS-a, smanjuju incidencu kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta redukujući hipertrofiju leve komore i broj ponovljenih hospitalizacija kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Rezultati HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation*) studije su četvorogodišnjim praćenjem pokazali smanjenje primarnih neželjenih ishoda (infarkt miokarda, moždani udar, iznenadna srčana smrt) za 22% i sniženja krvnog pritiska (do 3 mmHg sistolnog krvnog pritiska) u grupi od 9541 visokorizičnih pacijenata (uglavnom sa preležanim infarkom miokarda) koji su bili na terapiji ramiprilom u odnosu na placebo grupu (10).

U EUROPA studiji (*EUropean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators*) kod bolesnika sa koronarnom bolešću registrovano je sniženje vrednosti krvnog pritiska i redukcija primarnih kardio-vaskularnih događaja za 20% u grupi koja je bila na terapiji Perindoprilom u odnosu na placebo grupu (11).

VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*) studija je obuhvatila više od 15245 hipertenzivnih bolesnika koji su lečeni valsartanom i amlodipinom. Tokom petogodišnjeg praćenja nije bilo signifikantne razlike u redukciji kardiovaskularnih događaja grupi bolesnika lečenih valsartanom (10.6%) i amlodipinom (10.4%) (12).

RESOLVD (*Randomised Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction*) studija je prva klinička studija koja je ispitivala pozitivne efekte kombinovane terapije ACE i ARB. Studija je obuhvatila 768 pacijenata NIHA II-IV klase, LVEF \leq 40% i sa hodnom distancom manjom od 500 m. Studija je obuhvatila 426 pacijenata koji su lečeni candesartanom, enalaprilom ili njihovom kombinacijom. Analiziran je uticaj primene ovih lekova na proces remodelovanja leve komore. Rezultati ove studije pokazuju da je kombinovana terapija efikasnija u sniženju vrednosti krvnog pritiska i usporavanju progresivnih strukturnih promena leve komore u odnosu na monoterapiju (13).

U LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension*) studiji koja je obuhvatila 9000 hipertenzivnih pacijenata sa elektrokardiografski potvrđenom hipertrofijom leve komore registrovano je podjednako smanjenje vrednosti krvnog pritiska u grupama pacijenata lečenih losartanom i beta-blokatorom-atenololom. Tokom petogodišnjeg praćenja, u grupi bolesnika lečenih, losartanom, registrovana je redukcija kardiovaskularnih događaja za 13%, bez razlike u incidenci infarkta miokarda (14).

Kliničke studije u kojima se pokazuje isti efekat ACE-i (losartan, valsartan, candesartan) u redukciji mortaliteta u hroničnoj srčanoj insuficijenciji kod bolesnika koji su preživeli akutni infarkt miokarda su ELITE II, VALHEFT i CHARM.

ELITE je najveća klinička studija koja je ispitivala efekte kaptoprila i losartana kod 3152 bolesnika starijih od 65 godina koji su imali sistolnu disfunkciju. Rezultati su pokazali bolje efekte losartana u odnosu na kaptopril u redukciji ukupnog mortaliteta i iznenadne srčane smrti. ELITE II studija, kao nastavak ELITE studije, nije potvrdila pozitivne efekte Losartana. Nije bilo signifikantne razlike u redukciji mortaliteta upotrebom oba leka. Uzrok različitih rezultata dve studije mogao bi da bude različit dizajn studija: je ELITE II jer obuhvatila veći broj ispitanika i cilj ELITE studije bio je praćenje razvoja renalne insuficijencije, a ne mortaliteta (15).

Val-HeFT (*The Valsartan Heart Failure Trial*) je velika studija koja je proučavala efekte ARB terapije koja je dodata standardnoj terapiji neurohumoralne blokade u sistolnoj disfunkciji i srčanoj insuficijenciji. Ta studija prva je demonstrirala benefit ARB terapije u redukciji mortaliteta kod ACE-netolerantnih pacijenta. Ova randomizovana studija je obuhvatila 5010 pacijenata starijih od 18 godina sa LVEF < 40% i dilatacijom leve komore. ARB valsartan dodat konvencionalnoj terapiji (ACE-i u 93%, beta-blokatori u 35%, i spirinolakton u 5% svih pacijenata) doprineo je signifikantnoj redukciji kardiovaskularnog morbiditeta, koja je dovela do redukcije broja hospitalizacija u hroničnoj srčanoj insuficijenciji za 24%, iako svi uzroci mortaliteta nisu bili obuhvaćeni (16).

CHARM (*Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*) studija je posebno dizajnirana kroz paralelna i nezavisna klinička ispitivanja koja upoređuju efekat candesartana sa placebo u tri posebne, ali komplementarne populacije: prva grupa pacijenata (2548) koja je tretirana ACE-inhibitorima sa LVEF \leq 40% (CHARM-Added), druga grupa pacijenata (2028) netolerantnih na ACE inhibitore sa LVEF \leq 40% (CHARM-Alternative) i treća grupa (3025) pacijenata sa LVEF > 40%

(CHARM-*Preserved*). Rezultati su pokazali da je kardiovaskularni mortalitet redukovan u grupi koja je bila na terapiji candesartanom (35.7%), u odnosu na placebo grupu (41.3%). Candesartan je takođe pokazao značajnu redukciju u ukupnom broju hospitalizacija bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom za 27 %. Rezultati dodatnih analiza iz CHARM studija su pokazali da candesaratan signifikantno redukuje kariovaskularni mortalitet, broj hospitalizacija dekompenzovanih srčanih insuficijencija sa LVEF \leq 40%, kao i sve uzroke smrtnosti kod pacijenta sa srčanom insuficijencijom pri standardnoj terapiji koja uključuje ACE-i, beta-blokatore, antagoniste aldosterona i njihovu kombinaciju (17) .

ONTARGET (*The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint trial*) studija je uključila 25620 pacijenata starijih od 55 godina sa koronarnom bolešću ili diabetes mellitusom, uz dodatne faktore. Tokom 55 meseci praćenja rezultati su pokazali sniženje krvnog pritiska telmisartanom (0.9/0.6 mmHg) i kombinovanom terapijom (2.4/1.4 mmHg) u odnosu na ramipril. Nije bilo signifikantne razlike u redukciji primarnih ishoda (kardiovaskularni mortalitet, infarkt miokarda, moždani udar, broj hospitalizacija kod srčane insuficijencije) u sve tri grupe pacijenta (ramiprilom 16.5 %, telmisartanom 16.7 %, kombinacija lekova 16.3%), kao ni u promeni veličine leve komore. Upoređujući sa ramipril grupom, pacijenti koji su bili na terapiji telmisartanom imali su manje neželjenih efekata kao što su kašalj i angioedem, ali i češće hipotenzivne simptome. Rezultati ove studije potvrđuju najveću efikasnost kombinovane terapije ramiprilom i telmisartanom u redukciji veličine leve komore (- 5.8 %) (18, 19) .

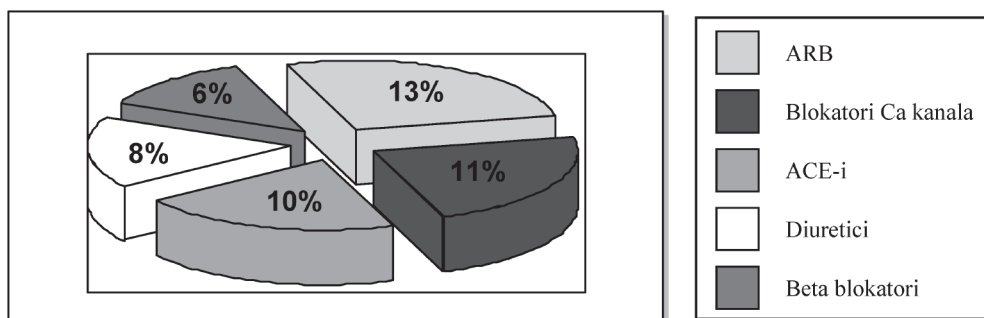
U VALIANT (*The Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial*) studiji je randomizovano 14703 pacijenata sa srčanom insuficijencijom i/ili EF < 40 % koji su koristili kaptopril, valsartan, ili kombinaciju ovih lekova. U VALIANT studiji kao i u ONTARGET studiji efikasnost kombinovane terapije valsartanom i

kaptoprilom je bila ista kao i monoterapija ovim lekovima za prevenciju kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda udruženim sa disfunkcijom leve komore ili srčanom insuficijencijom. Nije bilo značajne razlike u primarnim ishodima (kardiovaskularni mortalitet, infarkt miokarda, moždani udar) između tri ispitivane grupe lekova (19.9% u valsartan grupi, 19,5% u kaptopril grupi i 19,3% u grupi sa kombinacijom lekova). Ishod lečenja je bio podjednak kod starijih i mlađih pacijenata, pri čemu su stariji bolesnici koristili manje doze lekova (20).

Metaanaliza 5 kliničkih studija u kojima su ispitivani efekti antihipertenzivne terapije u redukciji hipertrofije leve komore kod hipertenzivnih bolesnika pokazala je smanjenje indeksa mase leve komore u terapiji ARB za 13%, kalcijum antagonistima za 11%, ACE-inhibitorima za 10%, diureticima za 8% i beta-blokatorima za 6% (Slika 2) (21) .

Rezultati nedavno objavljene studije RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) upućuju na zaključak da niska doza spironolaktona (12.5 - 50 mg na dan) u kombinaciji sa ACE-inhibitorima i diureticima smanjuje smrtnost za čak 30% kod bolesnika sa uznepredovalim popuštanjem srca, bez obzira na etiologiju (22) .

Studija EPHEsus (*Eplerenone Heart Failure Efficacy and Survival Study*) ispitivala je efekte eplerenona, antagonista aldosterona novije generacije (pokazuje bolju podnošljivost i manje nuspojave u odnosu na spironolakton), kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda u prvih 3-14 dana i srčanom insuficijencijom ili u obolelih od dijabetesa s asimptomatskom srčanom disfunkcijom nakon preživelog infarkta miokarda. Zabeleženo je značajno smanjenje smrtnosti i broj hospitalizacija zbog kardiogenih uzroka za 15%, dodatkom eplerenona standardnoj terapiji. Potrebna su dalja ispitivanja koja bi trebalo da odgovore na pitanje može li eplerenon uspešnije zameniti spironolakton i koji je trenutak najoptimalniji za uvođenje ovog leka u terapiju (23).



Slika 2. Smanjenje indeksa mase leve komore do kojih dovodi primena pojedinih grupa antihipertenzivnih lekova.

ZAKLJUČAK

Blokiranje renin-angiotenzin-aldosteron sistema obezbeđuje veći stepen kardioprotektivnog dejstva, dobru regulaciju krvnog pritiska, povećanje funkcionalnog kapaciteta leve komore, poboljšanje sistolne i dijastolne funkcije i smanjuje rizik od kongestivne srčane insuficijencije i kompleksnih srčanih aritmija, a samim tim i rizik od naprasne smrti. Podaci iz dosadašnjih studija pokazuju da se krvni pritisak smanjuje pri terapiji jednim lekom ili kombinovanoj primeni više lekova, pri čemu dolazi do redukcije mase leve komore. Zadatak budućih istraživanja je da utvrde efikasnost primenjenih lekova koji blokiraju renin-angiotenzin-aldosteron sistem u iznailaženju najoptimalnije antihipertenzivne terapije.

SKRAĆENICE

ACE-i - inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima
ARB - blokatori angiotenzinskih -1 receptora
LVEF - e젝ciona frakcija leve komore
RAAS - renin-angiotenzin-aldosteron sistem
HLK - hipertrofija leve komore

LITERATURA

1. Sen S, Tarazi RC, Bumpus FM. Cardiac hypertrophy and antihypertensive therapy. *Cardiovasc Res* 1977; 11: 427-33.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
3. Jones DW, Hall JE. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and evidence from new hypertension trials. *Hypertension* 2004; 43 (1): 1-3.
4. Okin PM, Devereux RB, Harris KE et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy is associated with less hospitalization for heart failure in hypertensive patients. *Ann Intern Med.* 2007;147 (5): 309-11.
5. Seferović PM, Ristić AD et al. New trends medical therapy of heart failure: Between guidelines and practice. *Balneoklimatologia* 2005; 29: 277-88.
6. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee (2007) 2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-7.
7. Schmieder RE et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369: 1208-19.
8. Weir MR. Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? *Clin Ther.* 2007; 29 (9): 1803-24
9. Pitt B. For the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarctio Response to Eplerenone in Patients With Acute Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure Hypertension 2008; 52 (6): e148 - e148.
10. Blankenberg S, Matthew J, Mc Queen et al. Comparative Impact of Multiple Biomarkers and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in the Context of Conventional Risk Factors for the Prediction of Recurrent Cardiovascular Events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study *Circulation* 2006; 114: 201-8.
11. Brugs JJ, Boersma E, Chonchol M et al. The Cardioprotective Effects Of The Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Perindopril In Patients With Stable Coronary Artery Disease Are Not Modified By Mild to Moderate Renal Insufficiency *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2148-55.
12. Julius S, Kjeldsen SE, 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 (9426) : 2022-31.
13. Mc Kelvie RS, Rouleau JL et al. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. *European Heart Journal* 2003; 24 (19): 1727-4.
14. Okin PM, Devereux RB et al. In-Treatment Resolution or Absence of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy Is Associated With Decreased Incidence of New-Onset Diabetes Mellitus in Hypertensive Patients: The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Hypertension* 2007; 50: 984-90.
15. Pitt B, Wilson PAP et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trialō the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
16. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M et al. Effect of baseline blood pressure and changes in systolic blood pressure over time on the effectiveness of valsartan in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circ Heart Fail* 2008; 1: 34-42.

17. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA. Mortality and Morbidity Reduction With Candesartan in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation* 2004; 110: 2618-26.
18. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
19. Mc Murray JJV. ACE inhibitors in cardiovascular disease—unbeatable? *N Engl J Med* 2008; 358: 1515-6.
20. White HD, Aylward PE, Huang Z et al. Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Circulation* 2005; 112 (22): 3391-9.
21. Kingbell AU, M Schneider, M Martusi. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med.* 2006; 115: 41-6.
22. Frederick A, Cary P et al. Adoption of Spironolactone Therapy for Older Patients With Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction in the United States. *Circulation* 2005; 112: 39 - 47.
23. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM et al. Serum Potassium and Clinical Outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) 2008; *Circulation* 118: 1643-50.