

Vysoký krvný tlak a jeho liečba pomocou modulácie renín-angiotenzínového systému

Púzserová Angelika · Medicína

27.11.2013



Epidemiologické štúdie jasne dokazujú, že esenciálna artériová hypertenzia je najčastejší chorobný stav vo všetkých ekonomicky rozvinutých krajinách v dospeljej populácii a je jedným z najvýznamnejších faktorov ovplyvňujúcich morbiditu a mortalitu populácie. Včasná diagnostika a adekvátne liečebná intervencia hypertenzie pomocou antihypertenzív sú prevenciou vzniku závažných srdcovocievnych ochorení.

Renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS) má významné postavenie v regulácii krvného tlaku (TK) za fyziologických podmienok a uplatňuje sa aj v patogenéze hypertenzie. Existujú tri významné cesty modulácie funkcie renín-angiotenzínového systému: 1. inhibícia renínu, 2. inhibícia angiotenzín-konvertujúceho enzýmu – ACE, 3. blokáda receptorov pre angiotenzínu II – receptorov AT1. Cieľom predloženej práce bolo podať stručný prehľad o mieste účinku jednotlivých antihypertenzív zasahujúcich v kaskáde RAAS.

Úvod

Chronické choroby sú závažným problémom dnešnej doby. Tieto choroby spôsobujú pomaly sa zhoršujúce stavy obzvlášť ak choroba nie je dobre liečená. Jedným z takých ochorení je aj artériová hypertenzia, tzv. vysoký krvný tlak v tepnách. Je samostatným ochorením, a tiež modifikovateľným rizikovým faktorom (RF) aterosklerózy a ďalších srdcovocievnych chorôb (SCCH). Zo všetkých známych RF SCCH (ako sú napríklad ischemická choroba srdca, srdcové zlyhanie, cievna mozgová príhoda) sa hypertenzia vyskytuje najčastejšie. Hypertenzia je klasickým „tichým vrahom“. Často neexistujú žiadne varovné príznaky, kým sa ochorenie nedostane do pokročilého štádia.

Artériová hypertenzia je charakterizovaná trvalým zvýšením bočného tlaku krvného prúdu na stenu artérií (tepien), t.j. krvnému tlaku (TK), na hodnoty $\geq 140/90$ mmHg. Za patologické sa považujú také hodnoty krvného tlaku, ktoré zvyšujú riziko poškodenia organizmu. Zvýšenie sa môže týkať buď systolického (známeho ako horný tlak krvi) alebo diastolického (dolný tlak krvi) TK alebo oboch súčasne.

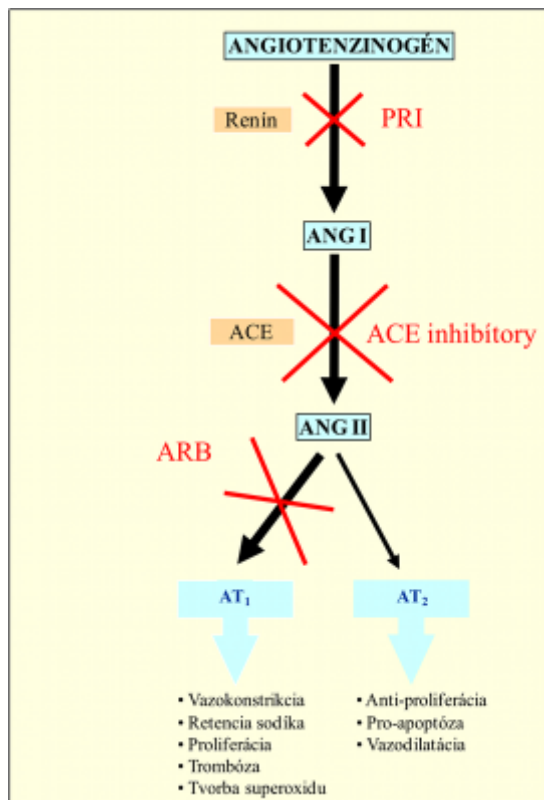
Podľa príčiny delíme hypertenziu na primárnu (esenciálnu), keď je príčina neznáma, a sekundárnu (symptomatickú čiže príznakovú), keď je prejavom iného základného ochorenia (napr. obličkové choroby, endokrinné choroby atď.). Mechanizmy vedúce k

vzniku esenciálnej hypertenzie (ďalej len hypertenzia) nie sú doposiaľ presne známe [1]. Na základe súčasných vedomostí je známe, že za vznik hypertenzie môžu byť zodpovedné viaceré poruchy rôznych dôležitých systémov v organizme. Ide najmä o poruchy sympatikového nervového systému (SNS), renín-angiotenzínového systému (RAS), zmeny v transporte sodíka a vápnika na úrovni bunkovej membrány, poruchy vylučovania sodíka obličkami a zvýšenie oxidačného stresu resp. zvýšenie tvorby alebo nedostatočné odstránenie škodlivých voľných radikálov [2].

Okrem toho hypertenzia môže vzniknúť v dôsledku absolútneho alebo relatívneho nadbytku vazokonstriktorických látok (t.j. tých, ktoré spôsobujú zúženie tepien) alebo nedostatku vazorelaxačných látok (t.j. tých, ktoré spôsobujú rozšírenie tepien) [3]. Primárna hypertenzia patrí medzi také ochorenia na vzniku ktorých sa podieľajú viaceré faktory, genetické aj environmentálne, čiže aj vplyvy z vonkajšieho prostredia (fajčenie, stres, nadmerná konzumácia alkoholu a soli, znížená pohybová aktivita, obezita). V liečbe hypertenzie sa využíva v indikovaných prípadoch farmakologická (antihypertenzívna liečba) ako aj nefarmakologická liečba (úprava životného štýlu teda životosprávy).

Problematika hypertenzie a SCCH je stále mimoriadne aktuálnou a celospoločensky významnou témou. V súčasnosti prebieha široká diskusia o liečbe, ale aj o možnej prevencii hypertenzie a tým aj SCCH. O tejto téme bolo vydané obrovské množstvo vedeckých publikácií. Pri esenciálnej hypertenzii je potrebné zvýšiť zachytnosť hypertenzie a jej včasnou, trvalou a účinnou liečbou dosiahnuť hodnoty TK 140/90 mmHg a menej podľa súčasných Odporúčaní kardiologických a hypertenziologických spoločností. Cieľové hodnoty TK sa však závisia od pridružených ochorení. Konečným cieľom je zníženie chorobnosti (morbidity) a úmrtnosti (mortality) na následky hypertenzie. Všeobecne sa však konštatuje, že napriek dlhodobým snahám počet ľudí s vysokým krvným tlakom narastá a ich účinná kontrola v populácii napriek zavedeniu celkom nových antihypertenzív, farmák ktoré umožňujú kontrolu tohto ochorenia, a celkového zlepšenia prístupu k terapii je nepostačujúca [4].

Z týchto dôvodov náležitá kontrola TK a účinná liečba môžu zlepšiť prognózu hypertonikov. K dispozícii máme viacero skupín antihypertenzív. Zvládnutie problému hypertenzie si však vyžaduje aj vývoj nových, účinných a bezpečných antihypertenzívnych farmák [4]. Dva regulačné systémy organizmu, SNS a RAS (Obr. 1, [5]) dnes predstavujú miesta, kde zásadným spôsobom zasahujeme pri liečbe nielen hypertenzie, ale aj SCCH všeobecne.



Obr. 1: Miesta pre možné liečebné ovplyvnenie RAS. Upravené podľa [6]. Skratky vid' v texte.

Úloha obličiek v regulácii krvného tlaku

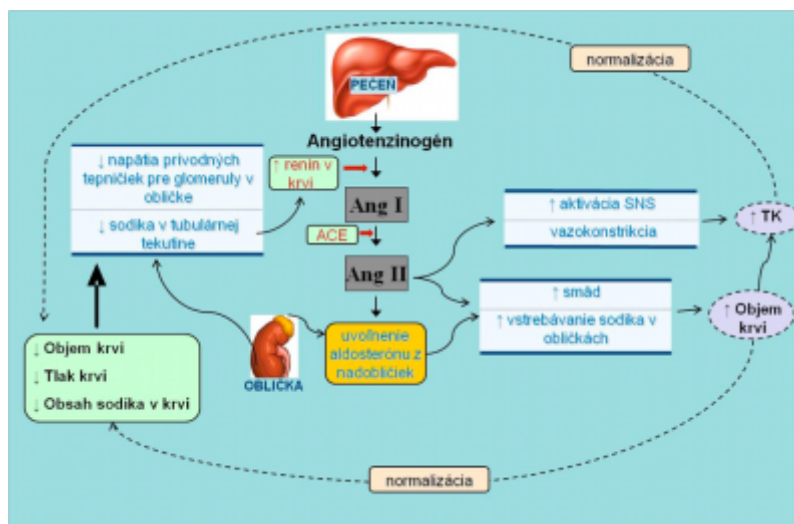
Krv, podobne ako každá tekutina prúdiaca v uzavretom systéme, vyvíja tlak na steny tepien. Krvný tlak je dôležitá veličina, ktorá odráža stav homeostázy organizmu, a je preto dôležitou súčasťou lekárskeho vyšetrenia. Je to parameter, ktorý je ovplyvňovaný podnetmi z vonkajšieho a vnútorného prostredia, výrazne kolíše v priebehu celého dňa a závisí na stave bdlosti ako aj na fyzickej a psychickej záťaži [7]. Významnú úlohu v regulácii TK majú obličky. Okrem základnej funkcie obličiek – vylučovania moču – majú obličky aj funkciu endokrinnú. Obličky uvoľňujú do krvi renín, erytropoetín a derivát vitamínu D. Oblička, latinsky ren, grécky nephros, je so svojou stavbou zložená tubulózna žľaza. Skladá sa hlavne z glomerulov a tubulov, teda z obličkových kanálikov, z nich každý typ sa označuje iným názvom (proximálny tubulus, Henleho slučka, distálny tubulus, zberný kanálik).

Glomeruly, cievne klobká tenkostenných vlások, zodpovedajú za filtráciu krvi vo forme primárneho moču do obličkových kanálikov. Do každého cievneho glomerulu vstupuje prívodná tepnička, vas afferens (latinsky arteriola glomerularis afferens), a vystupuje z nej odvodná tepnička, vas efferens (latinsky arteriola glomerularis efferens).

Pri nedostatku sodíka a zníženom prekrvení obličiek sa uvoľňuje z granúl juxtaglomerulárnych buniek v prívodnej tepničke glomerulov obličiek renín. To je proteáza (proteolytický enzým), ktorá tvorí z bielkoviny angiotenzinogénu menšiu bielkovinu angiotenzín I (Ang I). Táto reakcia predstavuje v kaskáde biochemických reakcií prvý krok k vzniku špecifického peptidu angiotenzínu II (Ang II). Angiotenzín II zvyšuje produkciu a vyplavovanie mineralokortikoidného hormónu aldosterónu z

buniek zona glomerulosa kôry nadobličiek. Preto sa táto hormonálna os nazýva aj ako renín-angiotenzínový-aldosterónový systém (RAAS).

Aldosterón je steroidný hormón, ktorý zvyšuje spätné vstrebávanie sodíka, a tým i vody, z primárneho moču späť do krvi a zároveň zvyšuje vylučovanie iónov draslíka močom. Tým sa objem mimobunkovej tekutiny doplní, zvýši sa aj mimobunkový obsah sodíka. Následne sa spätnou väzbou zníži koncentrácia renínu, angiotenzínu II, a tým i aldosterónu. Hoci všetky detaily spôsobu aktivácie a spätnoväzobnej inhibície RAS nie sú presne známe, vieme, že systém je citlivo regulovaný napr. pri poklese prietoku krvi obličkami alebo pri zníženom obsahu sodíka v tubulárnej tekutine, čiže primárnom moči (Obr. 2).



Obr. 2: Zjednodušená schéma sekvencie RAS a tvorby aldosterónu za fyziologických podmienok. Obrázok poukazuje na významné postavenie RAS v regulácii krvného tlaku a objemu telových tekutín. Upravené podľa [1, 2, 5].

Vnútrožilové podanie renínu experimentálnym zvieratám vedie k dlhotrvajúcemu vzostupu krvného tlaku. Zaujímavosťou je, že Robert Tigerstedt a jeho 24-ročný študent Per Bergman v roku 1898 objavili renín podobným spôsobom, teda injektovaním výťažku získaného centrifugovaním čerstvého králičieho obličkového tkaniva experimentálnym zvieratám – králikom (Obr. 3, [8]). Predpokladali a dokázali, že vodný extrakt z obličiek obsahuje látku zvyšujúci krvný tlak, a následne ju nazvali renín. Zvýšený záujem o túto novú substanciu, však začal len v tridsiatich rokoch minulého storočia, kedy Harry Goldblatt vypracoval experimentálny model „obličkovej“ hypertenzie, teda hypertenzie vyvolanej čiastočným alebo úplným uzáverom jednej alebo oboch obličkových tepien alebo ich vetiev [8].



Obr. 3: Objavitel' renínu, Robert Adolph Armand Tigerstedt (1853-1923) vo svojom laboratóriu na Univerzite v Helsinkí. Voľne prevzaté z [8].

Renín-angiotenzínový systém (RAS)

Významnú úlohu v tvorbe jednotlivých produktov RAS má renín. Renín je proteázový enzým, ktorý odštiepuje z angiotenzinogénu (obsahujúceho 14 aminokyselín), produkovaného v pečeni a prítomného v krvi, dekaeptid angiotenzín I. Ďalší produkt, oktapeptid angiotenzín II (niekedy nazývaný aj hypertenzín) vznikne pôsobením angiotenzín konvertujúceho enzýmu, v skratke ACE. Ang II pôsobí nadviazaním na AT_1 receptor a spôsobuje konstrikciiu cievnej hladkej svaloviny a tým zúženie tepien stimuláciou vstupu vápnika do vnútra buniek svaloviny cievnej steny. Ang II patrí medzi najdôležitejšie vazokonstriktčné látky (teda také, ako už bolo spomenuté vyššie, ktoré zužujú cievy v organizme). Konverzia Ang I na Ang II pomocou ACE prebieha najmä v pľúcnom riečisku vo vlásočniciach na povrchu endotelových buniek. Endotelové bunky sú bunky vystielajúce vnútorný povrch každej cievy. Angiotenzín II sa môže štiepením (proteolýzou) ďalej meniť na kratšie peptidy – heptapeptid Ang III alebo hexapeptid Ang IV, ktoré sú tiež biologicky aktívne.

ACE rozkladá a inaktivuje aj bradykinín, známy tkanivový hormón s vazodilatačnými účinkami, teda účinkami, ktoré spôsobujú rožšírenie ciev. ACE tak vyraduje bradykinín z jeho výrazného vazodilatačného pôsobenia. Inhibícia ACE teda nielen znižuje produkciu Ang II, ale aj znižuje degradáciu bradykinínu, pričom oba procesy podporujú vazodilataciu. Existujú viaceré typy receptorov na ktoré Ang II pôsobí, z nich AT_1 a AT_2 receptory patria medzi základné a najviac prebádané. Funkcia týchto základných receptorov má do určitej miery protichodný, tzv. antagonistický charakter. AT_1 receptory sprostredkujú väčšinu známych účinkov Ang II, ako je vazokonstrikcia, kontraktilný účinok na srdcový sval, rast srdcových svalových buniek, hladkých svalových buniek cievnej steny a väziva v srdci a cievnej stene [1].

Okrem toho Ang II má protrombotický účinok, prispievajúci tak k vzniku trombózy, stimuluje vylučovanie antidiuretického hormónu (ADH, vazopresín) vplyvom na hypofýzu a zúčastňuje sa na vzniku pocitu smädu stimuláciou receptorov v hypotalame. Zjednodušene povedané RAS odpovedá na pokles vnútrocievneho objemu a tlaku inhibíciou vylučovania sodíka močom, zvýšením pocitu smädu a zúžením ciev. Okrem toho RAS aktivuje SNS a uvoľnenie vazokonstriktora noradrenalínu z jeho periférnych nervových zakončení [9].

Okrem tzv. cirkulujúceho (systémového) RAS v krvi je známy aj tkanivový (periférny, lokálny) RAS. Účinky tkanivového a cirkulujúceho RAS sa vzájomne dopĺňajú. Mechanizmus tvorby Ang I a II tkanivovým systémom je ten istý ako v systémovom RAS. Všetky komponenty RAS od prekursorov a enzýmov potrebných na produkciu a degradáciu jednotlivých angiotenzínov až po receptory sa našli aj v cievnej stene, srdci, ba dokonca aj v mozgu [1]. V prípade tkanivového RAS prebiehajú proteolytické reakcie v intersticiálnej tekutine obmývajúce bunky, na plazmatickej membráne buniek a v bunkách, teda nie priamo v cievnom lúмене a krvi. Lokálne, teda priamo v tkanivách, vytvorený Ang II môže potom pôsobiť na receptory bunky, ktoré ho vyprodukovali, ale aj na susedné bunky v blízkosti svojho vzniku. Z hľadiska liečby je dôležité, že tkanivový RAS je prítomný v srdci aj cievach. Predpokladá sa, že tkanivový RAS sa aktivuje napr. pri zlyhaní srdca tzv. srdcovej slabosti a má významné rastové a stav zhoršujúce účinky.

Pri použití ACE inhibítorov môže akumulácia Ang I a nedostatok Ang II viesť k náhradnej tvorbe Ang II tzv. ne-ACE spôsobmi, ktorých klinický význam zatiaľ ostáva úplne neobjasnený. V náhradných dráhach sa Ang I premení na Ang II pomocou alternatívnych enzýmov, ako napríklad chymázy, kathepsínu a iných proteáz. Prítomnosť náhradných mechanizmov tvorby Ang II sa zistila vo viacerých orgánoch vrátane srdca, obličiek a cievneho systému. ACE teda nie je jediným enzýmom zodpovedným za vznik Ang II z Ang I. Blokáda účinku Ang II na úrovni receptorov AT₁ tento problém neúplnej inhibície tvorby Ang II ACE inhibítormi čiastočne odstráni.

Okrem receptorov pre angiotenzíny bol u človeka opísaný aj renínový receptor v obličkách a srdci. Väzba renínu na tieto receptory zapríčiňuje zvýšenie renínovej katalytickej aktivity, zosilňujúc tak tkanivovú aktivitu RAS. Kým fyziologický význam renínového receptora zatiaľ nie je plne objasnený, efekt zvýšenia plazmatickej renínovej aktivity (PRA) účinkom aktivácie týchto receptorov poukazuje na významný terapeutický potenciál priamej renínovej inhibície [5, 10].

Liečba vysokého TK pomocou inhibície RAS

Lieky blokujúce RAS poskytujú účinnú kontrolu TK (Obr. 1, [6]). Okrem často používaných inhibítorov angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACEI), sa v liečbe hypertenzie v súčasnosti používajú aj blokátory receptorov pre angiotenzín II (ARB, blokátory AT₁, sartany) a priame renínové inhibítory (PRI, v anglickej literatúre DRI – direct renin inhibitors). Uvedené inhibítory sa používajú jednotlivo tzv. v monoterapii alebo v kombinovaných režimoch s inými antihypertenzívami, resp. vo vzájomnej kombinácii. ACE inhibítory znižujú tvorbu angiotenzínu II, kým ARB blokujú účinok už vytvoreného angiotenzínu II na úrovni receptorov AT₁ pre Ang II. Navyše, molekuly Ang II, ktoré sa nenaviazali na AT₁ receptory, zostávajú voľné a účinkujú na AT₂

receptory. Účinky AT_2 receptora sú antagonistické k AT_1 , napr. vazodilatačné, a sú potenciálne protektívne. Vo všeobecnosti sú ACEI a ARB účinné a dobre tolerované antihypertenzíva, ktoré patria medzi najrýchlejšie sa vyvíjajúce a najčastejšie predpisované srdcovocievne liečivá. Avšak v niektorých prípadoch ACEI a ARB zlyhávajú pri dosahovaní predpokladanej redukcie mortality a morbidity, čo môže byť výsledkom kompenzačného nárastu aktivity renínu.

K nárastu aktivity renínu dochádza aj u pacientov so srdcovým zlyhaním a infarktom srdcového svalu v dôsledku adaptácie [11]. Dlhodobá aktivácia RAS má však u týchto pacientov negatívny účinok, zhoršujúc tak stav pacientov. Inhibícia RAS má u týchto pacientov dôležitú úlohu pri dosahovaní cieľových hodnôt TK a zastavuje alebo spomaľuje progresiu SCCH. ACEI zlepšujú prognózu aj u vysoko rizikových pacientov a u diabetikov [12]. Keďže konverzia angiotenzinogénu na Ang I renínom je krok, od ktorého v konečnom dôsledku závisí aj rýchlosť tvorby Ang II je renín optimálnym miestom na inhibíciu celého RAS [10]. Z tohto dôvodu bola do praxe nedávno zavedená nová skupina liekov – priame renínové inhibítory (PRI). Účinky ACEI, ARB, ich vzájomného pôsobenia a PRI sú uvedené v Tab. 1 [13, 10].

Tabuľka 1 Farmakologické aspekty ovplyvnenia jednotlivých zložiek RAS. Upravené podľa [6, 10, 13].

	ACEI	ARB	ACEI + ARB	PRI
AT_1	↓	↓	↓	↓
AT_2	↓	↑	↑	
Renín	↑	↑	↑	↑
PRA	↑	↑	↑	↓
Ang II	↓	↑	=/↑	↓
Bradykinín	↑	=	↑	=

Skratky a vysvetlivky: ACEI – inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, Ang II – angiotenzín II, ARB – sartany, AT_1 – AT_1 receptor, AT_2 – AT_2 receptor, PRA – plazmatická renínová aktivita, PRI – priame renínové inhibítory, „ ↓ ” – znížená odpoveď alebo inhibícia, „ ↑ ” – zvýšená odpoveď alebo aktivácia, „ = ” – nezmenená odpoveď.

Priame inhibítory renínu majú tú výhodu v porovnaní s ACEI a ARB, že predchádzajú kompenzačnej aktivácii RAS a znižujú tvorbu Ang II alternatívnymi mechanizmami [10]. Prvým a najznámejším PRI je aliskirén. Aliskirén inhibuje štiepenie angiotenzinogénu, a teda zasahuje RAS v mieste jeho aktivácie. Aliskirén je vysoko špecifický synteticky vytvorený inhibítor ľudského renínu. Má nízku molekulovú hmotnosť a nepeptidickú štruktúru, môže byť podávaný perorálne. Na rozdiel od ACEI a ARB, aliskirén redukuje plazmatickú renínovú aktivitu (PRA), tým znižuje hladiny angiotenzínu I aj II, a neutralizuje kompenzačný nárast PRA. Prostredníctvom unikátneho mechanizmu účinku poskytuje aliskirén komplexnejšiu kontrolu RAS ako ACEI a ARB.

Priaznivé účinky PRI na plazmatickú renínovú aktivitu, Ang I a Ang II dáva viaceré možnosti pre kombinovanú liečbu s inými antihypertenzívami, ktoré kompenzačne

aktivujú RAS. Účinnosť aliskirénu v hypertenzii, či už v monoterapii alebo v kombinácii s ostatnými antihypertenzívami skúmajú v súčasnosti viaceré klinické a experimentálne štúdie. Zaujímavá je silná druhová špecifickosť účinku aliskirénu. Ide o liečivo, ktoré je vysoko špecifické k ľudskému renínu, preto jeho použitie v animálnych, a teda predklinických štúdiách je značne limitované v porovnaní s ACEI alebo ARB. Veľa kľúčových predklinických štúdií bolo vykonaných na geneticky modifikovaných zvieratách [5].

Záver

Epidemiologické štúdie jasne dokazujú, že artériová hypertenzia je najčastejší chorobný stav vo všetkých ekonomicky rozvinutých krajinách v dospeljej populácii a je jedným z najvýznamnejších faktorov ovplyvňujúcich morbiditu a mortalitu populácie. Včasná diagnostika a adekvátna liečba sú teda prevenciou vzniku závažných srdcovocievnych ochorení. Právom sa očakáva, že aktualizácia existujúcich odporúčaní pre liečbu hypertenzie uľahčí praktické rozhodovanie lekára o voľbe vhodného antihypertenzíva, resp. kombinácie antihypertenzív, vo svetle najnovších klinických poznatkov.

Prvý zástupca najnovšej skupiny antihypertenzív – priamych renínových inhibítorov, aliskirén, sa na základe doterajších skúseností považuje za účinné a bezpečné antihypertenzívum vhodné na liečbu hypertenzie predovšetkým v kombinácii s inými antihypertenzívami. V súčasnosti je vo fáze klinického skúšania a v predklinickom výskume niekoľko ďalších potenciálnych renínových inhibítorov. Napriek tomu, otvorenou otázkou priamej inhibície renínu stále zostáva efektívnosť a bezpečnosť dlhodobého podania PRI v liečbe esenciálnej hypertenzie [6]. Keďže liečba hypertenzie je dlhodobá a doterajšie sledovania sú krátke, až budúcnosť ukáže presné miesto a význam tejto novej triedy antihypertenzív v kardiovaskulárnej farmakoterapii.

Podakovanie

Práca bola finančne podporená projektmi APVV-0523-10 a VEGA 2/0084/10.

Zoznam použitej literatúry

1. Hulín I a kol. Patofyziológia a klinická fyziológia pre magisterské a bakalárske štúdium. (1. vydanie). Bratislava: SAP, 2005, s. 593.
2. Sninčák M, Kujaník Š. Patogenéza primárnej hypertenzie. Vojenské zdravotnícké listy 2004; 4:130-141.
3. Púzserová A, Kopincová J, Bernátová I. Endothelial (dys)function in the experimental model of primary hypertension. Cesk Fysiol 2010; 59:4-14.
4. Smetanová V. Novšie možnosti farmakoterapie primárnej hypertenzie. Via pract 2010; 7:57-61.
5. Stanton A. Now that we have a direct renin inhibitor, what should we do with it? Curr Hypertens Rep 2008; 10:194-200.
6. Stanton A. Direct Renin Inhibitors – Is There a Role for this Class of Drugs in Hypertension? ESH Summer School, September 15 – 21, 2012, Dublin, Ireland. Prednáška 20. septembra 2012.
7. Němcová H. Měření krevního tlaku. Prakt lekárn 2011; 1:32-36.

8. Marks LS, Maxwell MH. Tigerstedt and the discovery of renin. An historical note. Hypertension 1979; 1:384-388.
9. Sninčák M. Nové mechanizmy a prístupy v antihypertenznej liečbe - blokáda renínovej aktivity, jej optimalizácia, prísľuby. Cardiol 2006; 15:96-100.
10. Dukát A. Nová trieda antihypertenzív - inhibítory renínu. Cardiol 2007; 16:K/C70-72.
11. Sninčák M, Pahuli K, Solárová Z. Správa zo XVII. Kongresu Európskej Hypertenziologickej Spoločnosti (EHS), Miláno, Taliansko, 15. - 19. júna 2007 (1. časť). Via pract 2007; 4:426-430.
12. Widimský J jr, Cífková R, Špinar J, Filipovský J, Grundmann M, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Souček M, Vítovec J, Widimský J sr. Doporučení diagnostických a léčebných postupu u arteriální hypertenze - verze 2007, Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Cor Vasa 2008; 50:5-22.
13. Sninčák M, Pahuli K, Solárová Z. XVII. Kongres Európskej hypertenziologickej spoločnosti (EHS), 15. - 19. jún 2007, Miláno, Taliansko. Cardiol 2007; 16:K/C123-130.

Spoluautormi článku sú Stanislava Simková, študentka medicíny, 5. ročník, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Zoltán Varga, Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Iveta Bernátová, Ústav normálnej a patologickej fyziológie SAV, Centrum excelentnosti pre výskum regulačnej úlohy oxidu dusnatého v chorobách z civilizácie, Sienkiewiczova 1, 813 71 Bratislava
